Aus dem Strahleninstitut (ehem. Leiter: P.D. Dr. H.-J. Maurer)
der Universitäts-Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. R. Dyroff)
Erlangen

Zum Einfluss von Höhe und Verteilung der eingestrahlten Dosis auf die Heilungsziffer von Karzinomen

unter besonderer Berücksichtigung der in den Jahren 1947 und 1950 - 1952 an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen behandelten Kollumkarzinom-Patientinnen

von
Jörg-Peter Brasch

mit 7 Abbildungen

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde
Einer Hohen Medizinischen Fakultät
Der Universität Erlangen

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Mündliche Prüfung: 28. November 1957
Referent: Privatdozent Dr. H.-J. Maurer
Korreferent: Direktor Prof. Dr. R. Dyroff
Dekan: Prof. Dr. N. Henning

1958 №123

Lebenslauf

Am 19.5.1927 wurde ich als Sohn des Polizeimedizinalrates und Dermatologen Dr.med.Hartwig Brasch und seiner Ehefrau Ilse, geb.Framm, zu Königsberg/Ostpreussen geboren.

Nach der Entlassung aus russischer Kriegsgefangenschaft absolvierte ich das Abitur am 28.2.1948 an der Oberschule für Jungen in Hamburg.

Nach acht humanmedizinischen Semestern in Hamburg begann ich im S.S.1953 mit dem Studium der Zahnheilkunde in Kiel. Es folgten zwei Semester an der Universität in Marburg (Physikum: 15.4.1954) und drei Semester an der Universität Erlangen (Bestallung: 23.7.1956).

Am 1.12.1955 begann ich mit vorliegender Arbeit an dem Strahleninstitut der Universitäts-Frauenklinik Erlangen.

Sonderdruck aus
STRAHLENTHERAPIE
Band 107, Heft 2 (1958)
VERLAG URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN UND BERLIN
Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

---

Aus dem Strahleninstitut (ehem. Leiter: Privatdozent Dr. *H.-J. Maurer*) der Universitäts-Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. *R. Dyroff*) Erlangen

Zum Einfluß von Höhe und Verteilung der eingestrahlten Dosis auf die Heilungsziffer von Karzinomen

unter besonderer Berücksichtigung der in den Jahren 1947 und 1950-1952 an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen behandelten Kollumkarzinom-Patientinnen

Von

Jörg-Peter Brasch

Mit 7 Abbildungen

Die wesentliche Voraussetzung einer Krebsheilung ist die Tumorvernichtung durch Strahlentherapie oder Operation bzw. durch eine Kombination beider Methoden; inwieweit Chemotherapeutika sie ergänzen oder an ihre Stelle treten werden, ist zur Zeit noch nicht absehbar.

Der Erfolg der Strahlentherapie hängt davon ab, „daß die Gesamtdosis so bemessen wird, daß sie zur vollständigen und endgültigen Geschwulstzerstörung führt“ [39]. Die Rücksicht auf das Beckenbindegewebe, Darm, Blase und Harnleiter zwingt beim Kollum- und Korpuskarzinom, zwischen der Tumorvernichtung und der Toleranzdosis des gesunden Gewebes abzuwägen. Eine Unterdosierung führt ebenso wie eine zu hohe Dosis zu einer signifikanten Verschlechterung des möglichen Erfolges (s. b. *Paterson, Tod* u. a. [41, 56]).

Um eine Bewertung bei den unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen zu haben, werden im allgemeinen die Krankengeschichten entsprechender Jahrgänge nach symptomfreien und verstorbenen Kranken durchgesehen. Dabei dient das Verhältnis der Geheilten zu der Gesamtzahl der beobachteten Kranken nach einer Zeitspanne von fünf Jahren zur Errechnung der Erfolgsziffer.

Die Behandlungsverfahren und -möglichkeiten wurden im Laufe der Zeit wesentlich abgeändert und vermehrt. Aus diesem Grunde kam es schon früh zu Bestrebungen, einerseits eine internationale Maßeinheit für ionisierende Strahlen einzuführen und zum anderen auch den jeweils vorliegenden Tumorbefund mit seinen Eigenheiten, zum Beispiel seiner anatomischen Ausdehnung, zu klassifizieren. Im Jahre 1929 wurde die von *Döderlein* [10] der radiologischen Kommission des Krebsausschusses beim Völkerbund in Genf vorgelegte Gruppeneinteilung der Kollumkarzinome in etwas veränderter Form anerkannt und ihre Anwendung allgemein empfohlen. Die Einhaltung dieser inzwischen überall eingeführten und modifizierten [17, 22, 40] internationalen

Stadieneinteilung der Kollumkarzinome ist im Laufe der Zeit unerläßlich geworden.

Die Bedeutung strahlenbiologischer Faktoren bei der Röntgentiefenbestrahlung

Schon in den ersten fünf Jahren nach ihrer Entdeckung wurden die Röntgenstrahlen zur Therapie von Karzinomen angewandt. *Bumm* [4] zeigte 1912, daß es möglich ist, durch Bestrahlung ein Kollumkarzinom zur Rückbildung zu bringen. Es folgten weitere Berichte über therapeutische Erfolge, in Deutschland zum Beispiel von *Döderlein* (Tübingen) und *Krönig* (Freiburg) [11]. Die zunehmenden Erkenntnisse über die biologische Wirkung der Strahlen führte zu dem Bestreben, der Strahlenbehandlung gewisse Grundlagen zu geben. Dabei war es ein Hauptanliegen, alle auftretenden Größen mit größtmöglicher Genauigkeit zu bestimmen, besonders aber ein physikalisches Maß für die Menge der anzuwendenden Röntgen-Radium-Strahlen festzulegen. Hierbei wurde die Kenntnis, daß durch Röntgenwirkung charakteristische Hautveränderungen hervorgerufen werden, der Ausgangspunkt für die von *Seitz* und *Wintz* [50] eingeführte Meßmethode. Ein Teil der ohne Frage bei der Tumorvernichtung erzielten Erfolge war zuvor nur mit schwersten Hautschädigungen erkauft worden [4, 11, 15, 27, 50]. Dies führte zur Anwendung solcher Strahlenquantitäten, die gerade eine Rötung der Haut hervorriefen; danach wurde die Behandlung bis zum Abklingen der Hautreaktion abgebrochen. *Seitz* und *Wintz* [50] haben daher mit Hilfe des von ihnen entwickelten „Iontoquantimeters" die zum Auftreten der Hautrötung notwendige Strahlenmenge gemessen und kamen so zur *„Hauterythemdosis"*, einer biologischen Dosis, „um damit eine Vorstellung über die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Zellen zu haben" [68], sie ist diejenige Strahlenmenge, die die Haut ohne Blasenbildung verträgt [68]. Diese elektrometrisch festgelegte Dosis galt als Maß der bei der Therapie anzuwendenden Strahlenmenge. Wintz bestätigte später mittels Kienböck-Streifen an verschiedenen Phantomen und durch Messungen an Patienten die mit dem Iontoquantimeter gewonnenen Ergebnisse [50].

Die als Maßstab benutzte „Hauterythemdosis" führte zur begrifflichen Fixierung der *„Hauteinheitsdosis"** durch *Wintz:*

„Die Haut ist als biologisches Testobjekt geeignet. Die als Maßstab benutzte Hauterythemdosis ist die HED. Sie ist, im Iontoquantimeter gemessen, 35 Sektoreneinheiten, eine biologische Einheit von 100%" [50].

Das Ergebnis der Untersuchungen von *Wintz* gestattete es, die jeweilige Strahlendosis in ihrem Verhältnis zur HED festzulegen und zu berechnen. Die *„Wirkungsdosis"* an der Haut *(Holthusen* [20]) entsprach jedoch nicht der in der Tiefe am Tumor gemessenen Strahlenintensität: Es fand die übliche Dosisabnahme von der Oberfläche zum Herd statt. Die in der Tiefe am Krankheitsherd gemessene *„Herddosis"* (HD) wurde in Prozent der HED ausgedrückt. Als *„Karzinomdosis"* (CD) bezeichnete *Wintz* [62, 65] die für die dauernde Zerstörung der Karzinomzellen erprobte Dosis.

---

* Es werden folgende Abkürzungen gebraucht:

Einfallsdosis	ED	Oberflächendosis	OD	Tumorintegraldosis	ID_T
Hauteinheitsdosis	HED	Tiefendosis	TD	Dosenquotient	D_q
Herddosis	HD	Fokus-Haut-Abstand	FHA	Pendelkonvergenz-	
Karzinomdosis	CD	Integraldosis (Raumdosis)	ID_R	bestrahlung	PK

Wegen der Aufgabe der Röntgentiefentherapie, eine möglichst optimale Strahlenmenge am Erkrankungsherd zur Absorption gelangen zu lassen, gingen die Bestrebungen dahin, die prozentuale Tiefendosis, den *Wintzschen „Tiefenquotient"* [61], möglichst ohne eine gleichzeitige Erhöhung der Oberflächendosis (OD) zu vergrößern. Infolgedessen wurde versucht, das Verhältnis OD : HD günstiger zu gestalten. Der absorptionsbedingte Dosisabfall konnte durch Filterung der weichen Strahlungskomponenten verringert werden. Allerdings ließ sich das nur bis zu einer gewissen Grenze durchführen, da eine weitere Steigerung der Filterung eine erhebliche Verlängerung der Bestrahlungsdauer bei nur sehr geringem Gewinn an rel. Tiefendosis (rel. TD) bedeutet hätte. Dies führte zur Entwicklung von *„Standardfilterungen"* (*Müller* [34], *Rump* [47]). Ferner bedeuteten die verbesserte Strahlungsqualität, die Erhöhung des Fokushautabstandes (FHA) und die Vergrößerung des Einfallfeldes eine weitere Erhöhung der rel. TD. Die Größe des jeweiligen Streuzusatzes war experimentell an Wasserphantomen, die den biologischen Geweben bezüglich Dichte und chemischer Zusammensetzung gleichwertig schienen, ermittelt worden. Dadurch ergab sich die Notwendigkeit, die frei in der Luft mit einer Fingerhutkammer gemessene Dosis *„Einfalldosis"* [18, 34, 47] durch Multiplikation mit einem bestimmten Faktor für die therapeutische Anwendung in die OD umzurechnen. Außerdem war es unumgänglich, bei Änderung des FHA die hierauf bezogene ED nach dem Quadratgesetz umzurechnen [64]. Die Erhöhung des FHA allein schien keinen wesentlichen Vorteil zu bieten, da die sehr langen Bestrahlungszeiten infolge des Standes der damaligen technischen Entwicklung unrationell waren.

Die Möglichkeit, durch Großfelder die rel. TD zu erhöhen, war damals von *Krönig* und *Friedrich* [27] durch die Einführung der *„einzeitigen Großfeldermethode"* gegeben. Sie nahmen auf Grund von Experimenten an, daß nur die in kürzester Zeit verabfolgte Strahlendosis einen Erfolg zeitigen würde. Sie applizierten daher die erforderliche Dosis in höchstens zwei Tagen, nachdem sie vorher an einem der Beckengröße entsprechenden Wasserphantom die Intensitätsverteilung der Strahlen für einzelne große Einfallfelder bestimmt hatten, um das gesamte Gebiet des Karzinoms möglichst gleichmäßig zu belasten. Dabei wurde zwangsläufig das gesunde Gewebe in großem Umfang mit einbezogen [27]. Die Folge waren zahlreiche lokale Früh- und Spätschädigungen und eine häufige Verschlechterung des Allgemeinbefindens.

Wintz gelangte im Hinblick auf die angestrebte weitestgehende Schonung des gesunden Gewebes zu einer konträren Auffassung. Bei der Frage nach der Grenze für die Strahlenbelastung des gesamten Körpers schuf er den Begriff der „Raumdosis" [61], worunter physikalisch die ganze auf den Organismus gezielte und in Wärme umgewandelte, schwer meßbare Strahlungsenergie verstanden wurde [18]. Die Anwendung der Großfeldermethode erwies sich dann aber auf Grund dieser Berechnungen als unvorteilhaft [27, 70].

Das Resultat der Untersuchungen hatte zu einem Bestrahlungsverfahren mit kleinen Feldern, der sog. Konzentrationsbestrahlungsmethode nach *Wintz* geführt, bei der 110% HED insgesamt als HD an den Tumor gebracht werden sollten.

Das Karzinom in der Tiefe von etwa 8 bis 10 cm wird von mehreren gürtelförmig angeordneten Einfallfeldern aus angegangen. Durch Summation sollte hierbei die notwendige Dosis zur Karzinomzerstörung erreicht werden. Die Erfahrung hatte nämlich gelehrt, daß eine Strahlenmenge von 110% der HED als CD genügte, während bei einer Dosis $<$ 90% der HED ein Verschwinden des Tumors nicht mehr festgestellt werden konnte. Eine Erhöhung auf 135% HED rief Darmschädigungen (zum

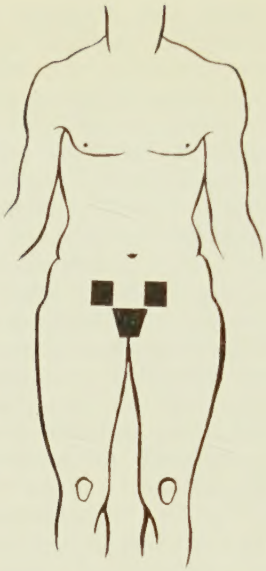

Abb. 1.

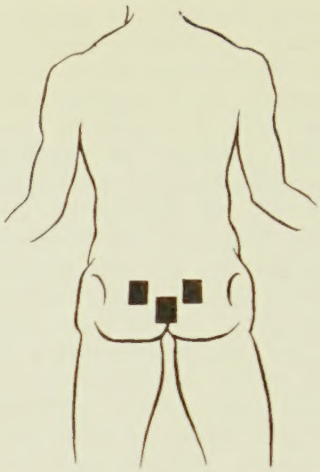

Abb. 2.

Abb. 1 u. 2. Einfallpforten bei der Bestrahlung des Primärtumors nach *Wintz* [60]. Unkomplizierter Fall eines Kollumkarzinoms.

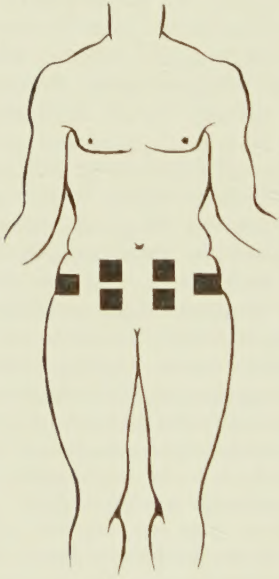

Abb. 3.

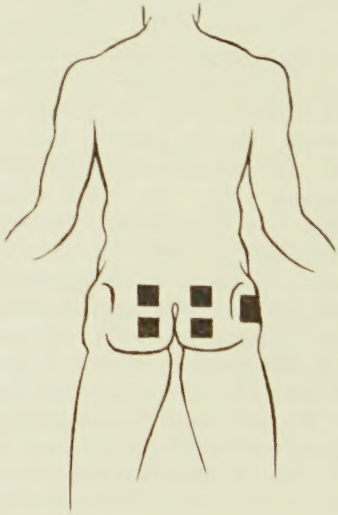

Abb. 4.

Abb. 3 u. 4. Dosisverteilung in den Parametrien bei der Konzentrationsbestrahlungsmethode nach *Wintz* [60], durchschnittliche Breite des Beckens und normale Fettauflage angenommen.

Beispiel Diarrhöen und Schleimabgänge) hervor. Mit dieser Methode (5 Felder: 2 suprasymphysäre Felder, 1 Coccygealfeld und 2 Parasakralfelder sowie ein sechstes zusätzliches Vulva-Fernfeld) erfolgte in Erlangen ursprünglich die Erstbehandlung der Kollumkarzinom-Patientinnen. Acht Wochen nach der ersten Serie wurde die Parametrien-Bestrahlung mit insgesamt vier vorderen, vier hinteren und zwei Seitenfeldern wiederholt. Alle Felder (mit Ausnahme*) wurden mit einer OD von 90% HED belastet. Damit schien die „volle CD" für *Wintz* [60] durch diese Bestrahlungstechnik erreicht zu sein [65, 66, 67, 68, 69].

Die Größe der ventralen und dorsalen Felder ging anfänglich im allgemeinen nicht über 6 × 8 cm hinaus. Zwischen den suprasymphysären Feldern und dem Vulvafeld lag ein Abstand von etwa 2,5 cm. Die Einstellung der Felder erfolgte nach dem *Chaoul-Langerschen* Verfahren [60].

Eine Folge der großen strahlentherapeutischen Erfahrungen von *Wintz* war die spätere Modifikation dieser Bestrahlungstechnik (Ende der dreißiger Jahre). Bei ihr kamen die Seitenfelder als Einfallpforten nur in besonderen Ausnahmefällen in Betracht. So wurde 1947 eine Parametrien-Bestrahlung mit Seitenfeldern nur bei fünf Patientinnen durchgeführt. Auch die Feldgröße betrug 1947 üblicherweise 8 × 10 cm (Coccygealfeld 6 × 8 cm). In immer zunehmendem Maße, besonders von 1941 an, waren zusätzlich Nahbestrahlungen durchgeführt und Radium appliziert worden.

Diese Methode der *„einzeitigen Röntgenintensivbestrahlung* (*Üstel* [51]) der Tumoren blieb in Erlangen nicht nur bis 1945, sondern sogar noch darüber hinaus die Methode der Wahl. Die wesentlichen neuen Erkenntnisse im Sinne einer zeitlichen Verteilung [8, 16, 41, 44, 49] der zu verabfolgenden Strahlendosis fanden bis 1945 nur bei vier Patientinnen Berücksichtigung [43, 64, 68]. — Die Erkenntnisse von *Wintz* über die Bedeutung der „Raumdosis" bedeuteten zweifellos einen Fortschritt für die Bestrahlungstechnik. Die Nahbestrahlungsverfahren nach *Chaoul* [6] und *van der Plaats* [42] können als die praktische Auswertung dieser *Wintzschen* Überlegungen angesehen werden. Demzufolge wurde schon von 1934 an die *Chaoulsche* Nahbestrahlungsröhre in Erlangen bei einem Teil der Patientinnen angewandt.

Die „Raumdosis" wird besser als *„Integraldosis"* (ID_R) bezeichnet [18, 39, 70]. Bei der Anwendung einer bestimmten Bestrahlungstechnik wird die für den Tumor berechnete *„Tumorintegraldosis"* (ID_T) zur insgesamt verabfolgten Integraldosis in Beziehung gesetzt. Die *rel. Integraldosis"* (rel. ID_R) ist dabei nach *Wachsmann* [70] das in Zahlen ausgedrückte Verhältnis (rel. ID_R in % = $\frac{ID_T}{ID_R} \times 100$).

Die homogene Strahlenverteilung innerhalb des gesamten Ausbreitungsgebiets der Geschwulst: *„Homogenbestrahlung" (Dessauer* [9]), im Extremen bei der damaligen einzeitigen Freiburger Großfeldermethode angewandt [27], hatte durch diese Erkenntnisse ihre ursprünglich angenommene Grundlage verloren. Die sehr hohe ID_R führte in Verbindung mit einer besonders kleinen rel. ID_R zu einer schlechten räumlichen Strahlenverteilung. Eine noch weitere Erhöhung der Raumdosis mußte die Gefahr, die Grenze der allgemeinen Verträglichkeit zu überschreiten, weiter vergrößern. Die Vernichtung eines mit Röntgenstrahlen behandelten Tumors ist aber nur dann möglich, wenn eine karzinomzerstörende, d. h. geeignet hohe Dosis verabreicht wird; dabei soll ein möglichst steiler Dosisabfall gegenüber der gesunden Nachbarschaft bestehen. Dieser Forderung entsprach die gezielte Konzentrierung der Strahlen

* Vulva-Fernfeld 100% HED, Coccygealfeld 80% HED.

in der Geschwulst bei der *Wintzschen* Methode; darüber hinaus ist dies auch das Kennzeichen und das Ziel der heutigen Bestrahlungstechnik. Dabei sind die Forderungen nach Feldgrößenbeschränkung, Zielgenauigkeit, Homogenität der Herdbelastung und Berechnung der Herddosis für jedes einzelne Bestrahlungsfeld geblieben. Diese Aufgabe der Röntgentiefentherapie führte methodisch zur Entwicklung der Mehrfelder- und Kreuzfeuerbestrahlung sowie schließlich zu deren logischer Folge: der Bewegungsbestrahlung *(Meyer* [32], *du Mesnil de Rochemont* [33], *Kohler* [23], *Wichmann* [58], u. a. s. b. *Maurer* [30b]). Die neuzeitliche Bestrahlungstechnik ergab bezüglich Zeitfaktor und „Verdünnung" der Strahlen eine dreifache Anwendungsmöglichkeit:

1. „Protrahierung (Herabsetzung der Dosisleistung) auf etwa 3 bis 6 r/min statt 30 bis 50 r/min in der konventionellen Röntgentiefentherapie.
2. Fraktionierung, Unterteilung in Einzeldosen mit bestrahlungsfreien Pausen, z. B. 20 bis 40% der einmaligen höchstzulässigen Dosis, verteilt über mehrere Wochen bei 20 bis 40 r/min Zufluß.
3. Kombination von Protrahierung und Fraktionierung, Teildosen mit geringem r/min Zufluß und bestrahlungsfreie Zwischenzeiten (s. b. *Glocker* [18]).
   Bei dieser fraktioniert-protrahierten Technik ist die Methode nach *Coutard* [8] üblich. Die Felder mit einer Einfalldosis von 200 r bei 2,5 r/min Zufluß werden täglich gewechselt. Die Beziehungen zwischen erforderlicher Erhöhung der Gesamtdosis bei Verdünnung bzw. Unterteilung in kleinere Einzeldosen sind bekannt."

Physikalische Dosis

Auf Vorschlag von *Behnken* [1] war 1928 auf dem 2. Internationalen Radiologenkongreß in Stockholm als Einheit der Röntgenstrahlung das Röntgen (r) festgelegt worden. Auf dieser klaren und exakten Basis wurde in der Praxis die HED entweder in „r" umgerechnet, wie es *Wintz** und seine Schüler auch weiterhin taten, oder überhaupt in „r" gemessen. Jedenfalls war diese internationale Einheit das seit langem angestrebte Maßsystem für die Größe der Dosis und damit für viele Strahlentherapeuten die definitive Lösung eines seit 1895 offenen Problems. Mit dieser Einheit „r", die ein Maß für die in 1 g Luft bzw. 1 g Gewebe umgesetzte Röntgenenergie darstellt, war es jedoch zunächst nicht möglich, die im ganzen Körper umgesetzte Strahlungsdosis — die Raumdosis, wie *Wintz* [61] es nannte — physikalisch zu erfassen. Diese Raumdosis fand erst 1940 in der von *Mayneord*** geprägten Einheit: „Grammröntgen" bzw. in der von *Wachsmann* angegebenen Modifikation [70] „Röntgen-Liter" ihren mathematisch-physikalischen Ausdruck. Die beiden Größen werden im Gegensatz zum „r" selten verwendet, besonders da ihre Bedeutung in biologischer Hinsicht noch ungeklärt ist. Auf dem 5. Internationalen Radiologenkongreß 1937 wurde dann die ursprüngliche Definition des Röntgen auf die γ-Strahlen sowie auf andere ionisierende Strahlungen erweitert. Die Berücksichtigung der γ-Strahlung war hierbei ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung der Strahlentherapie maligner Tumoren [22].

Die Bedeutung von Radium und radioaktiven Substanzen

Die Vielseitigkeit der Therapie mit Radium und radioaktiven Substanzen ist durch die verschiedenen Applikationsformen bedingt. Infolge der anatomischen Verhältnisse des weiblichen Genitale können Radium und radioaktive Substanzen besonders günstig lokal appliziert werden. Ihre Anwendung ist infolgedessen zum Kernstück der Strahlentherapie beim Kollum- und Korpuskarzinom geworden. Dabei ist das Vorgehen der verschiedenen Schulen

---

* *Wintz* [64], 1933: „Die Angabe von r-Zahlen besagt nichts für die biologisch wirksame Dosis. Die nötigen Forderungen erfüllt der Begriff der HED".

** *Mayneord W. V.:* Radiol. 13 (1940): 235.

sehr unterschiedlich. Auf der einen Seite wurde zum Beispiel eine geringe Radiumdosis einzeitig und protrahiert verabfolgt (z. B. *Regaud* [45] und *Lacassagne* [28]) und auf der anderen Seite die fraktionierte Anwendung großer Radiummengen (s. b. *Forssell* [14]) empfohlen. Von *Paterson* [41], *Tod* [56] u. a. wird die Auffassung vertreten, daß eine vaginale Radiumeinlage von größerem Wert für die Dosisverteilung im Becken sei als die intrauterine, im Gegensatz zu *Heyman* [19] und *Kottmeier* [25]. — Als Maß für die bei der Radiumtherapie verwandten Strahlenmengen galt seit 1918 die „Milligrammelementstunde (mgEh) (*Kehrer* [s. a. b. 20]). Seit der Entwicklung entsprechender Dosimeter wird jedoch auch die Radiumdosierung in der Regel in „r" (γr) durchgeführt. — Schon frühzeitig war erkannt worden, daß sich der Tumorzerfall bei der Radiumanwendung schneller vollzieht als bei der Röntgenbestrahlung. Bereits nach zwei bis drei Tagen war in den meisten Fällen eine deutliche Verkleinerung der Geschwulst zu bemerken [11, 50], während bei ausschließlicher Röntgenbehandlung eine Schrumpfung frühestens nach zwei bis drei Wochen wahrnehmbar wurde. Der Einfluß von Radiumeinlagen und Röntgenbestrahlung auf das Gewebe wurde erstmals von *Döderlein* [10] histologisch untersucht, ohne daß damals wie auch heute ein charakteristisches einheitliches Bild beobachtet werden konnte. Fast regelmäßig wurden bei den radiumbehandelten Frauen noch lebensfähige Krebszellen vorgefunden; *Wintz* [50] schrieb das einem gegenüber der Röntgenbestrahlung viel ungünstigeren *„Dosenquotienten"* zu. *Wintz* verstand dabei unter „Dosenquotient" (Dq) das Verhältnis der auf die Haut und in die Tiefe gelangenden Intensitäten ($Dq = \frac{OD}{TD}$). Nach *Wintz* ist die Verkleinerung das „Dosenquotienten" umgekehrt proportional zum therapeutischen Erfolg; *Wintz* bemühte sich deshalb um einen idealen „Dosenquotienten". Die Erfüllung dieser Bedingung schien ihm für die Radiumeinlagen besonders erstrebenswert. Sein Augenmerk galt aus diesem Grunde der Schaffung guter Filter und der Erforschung des günstigsten Durchmessers der Radiumapplikatoren, den er definitiv auf 6 mm festsetzte [50].

Allgemein hatte die erstaunlich schnelle Reaktion des Tumors auf die Gammastrahlung imponiert, obwohl dabei damals noch zahlreiche Früh- und Spätschädigungen in Kauf genommen werden mußten. In Anbetracht dieser nicht zu übersehenden Tatsache gelangte *Wintz* (1938) zu folgender Ansicht: „Die schweren Veränderungen an der Zelle, wie sie besonders nach Radiumeinlagen beschrieben sind, haben ihren Grund in der sehr hohen Überdosierung, hier sind ‚Verbrennungen' gesetzt worden" [68]. *Wintz* verstand unter „der sehr hohen Überdosierung" anscheinend nicht eine besonders hohe Gammastrahlendosis, sondern schon die Applikation mittlerer Dosen oder die Verwendung des Radiums in der Strahlentherapie überhaupt, es sei denn, daß besondere Beweggründe die Behandlung mit Radium erforderlich machten: „Beim Vaginalkarzinom zum Beispiel ist es nicht möglich, die Vagina auf ihre ganze Länge mit der Röntgen-Karzinomdosis zu treffen, weil das von der Vulva her eingestrahlte Feld in seiner Intensität nach der Tiefe zu schnell abnimmt. Die suprasymphysären Einfallfelder dagegen können für die unteren Teile der Vagina nicht genügend zur Geltung kommen. Deshalb gehört das Vaginalkarzinom zu den Karzinomen, bei denen wir die Erfolge mit Hilfe einer Radiumzusatzdosis erreichen, während wir bekanntlich für das Kollumkarzinom kein Radium brauchen" (1938) [68].

Die durchdringungsfähigere Strahlung des applizierten Radiums und ihre wesentlich geringere Absorption waren für *Wintz* der wesentliche Unterschied zu dem Effekt der Röntgenstrahlen und bewogen ihn dazu, anfänglich an seiner Methode (möglichst) ohne Radium festzuhalten [66]; die Radiumtherapie wurde jedoch später von ihm als Zusatzbehandlung in den Bestrahlungsplan des Kollumkarzinoms eingebaut. Die von Wintz benutzten Radiummengen waren klein, verglichen mit der immer breiteren Anwendung und den zahlreichen Modifikationen der Bestrahlungsmethodik anderer Kliniken [17, 19].

Besonders weitgehend war inzwischen die Bestrahlungstechnik im Hinblick auf die zeitliche Verteilung der zu verabfolgenden Strahlendosis oder einer „Verdünnung" der Dosis bzw. durch eine Kombination beider Möglichkeiten geändert und bereichert worden. *Wintz* stand aber nicht nur der „Verdünnung", sondern besonders auch der Fraktionierung der therapeutischen Strahlendosis ablehnend gegenüber. Die Voraussetzung und Folgerung war, daß er die schon zu seiner Zeit weitverbreitete Anschauung über die Annäherung des Effektes einer stark verteilten Röntgenbestrahlung an die Wirkung der Radiumeinlagen gleichfalls negieren mußte [65]. Diese Ansicht stand in krassem Gegensatz zu seiner Forderung nach einer möglichst einzeitigen Applikation der Karzinomdosis und damit zu seinem therapeutischen Handeln [67].

Der Schwerpunkt der *Wintzschen* Therapie war unverändert die einzeitige Röntgenbestrahlung. Nur die Applikation weniger geringer Radiumdosen unterbrach die Kontinuität seines Vorgehens. Die kleinen Radiumdosen, die er aus Bedenken vor der „sehr hohen Überdosierung" verwandte, hätten niemals — dessen war sich *Wintz* bewußt — den Erfolg bei seiner Karzinomtherapie sicherstellen können. Umgekehrt betrachtet, mußte also die hauptsächlich angewandte Röntgenbestrahlung in ihrer einzeitigen Applikationsform allein für die erzielten Heilungsziffern verantwortlich zu machen sein [59]. Für *Wintz* war das ein Beweis für die Richtigkeit des von ihm eingeschlagenen Weges; leider fehlte zu seiner Zeit ein übersichtlicher Vergleich der Behandlungserfolge beim Kollumkarzinom, wie sie heute bei einer internationalen Statistik, den „Annual-Reports" [19, 40], zusammengestellt sind. Die entsprechenden Heilungsziffern sollen in einem späteren Abschnitt tabellarisch (Tab. 11) aufgezeigt werden, um eine bessere Übersicht beim Vergleich mit anderen Methoden und deren Ergebnissen zu gewinnen.

Der Einfluß des Bestrahlungsplanes auf die Heilungsziffer

Eine Änderung des Bestrahlungsplanes im Hinblick auf die Art der vorwiegend angewandten Strahlen und der Behandlungsform sowie der Dosis wird im allgemeinen zur Verbesserung der Heilungsziffer vorgenommen.

A. Art der Strahlen

Radium

a) allein ohne Röntgenzusatz (Manchester)
b) mittlere Dosen (mit Röntgenzusatz) (Stockholm)
c) hohe Dosen (mit Röntgenzusatz) (Manchester)
d) hohe bis extrem hohe Dosen (mit Röntgenzusatz) (Erlangen)*

Röntgenbestrahlung

a) teilweise allein ohne Radium *(Wintz)***

---

* 1950 bis 1952.
** Bis 1945.

b) in Verbindung mit Radium
   1. übliche Stehfeldbestrahlung mit verschieden hohen Dosen (*Eymer* [13] u. a.)
   2. Großfelderbestrahlung (z. B. bei Ausmauerung des kleinen Beckens fraktionierte perkutane Großfelderbestrahlung nach *Schröder/Kirchhoff* [49])
   3. Bewegungsbestrahlung (*Wachsmann* und *Keller* [72], *Maurer* [30], *Nielsen* [35], *Spechter* [52] u. a.)

B. Bestrahlungsform
   a) einzeitig (*Wintz* [66])
   b) fraktioniert
   c) einzeitig und protrahiert (*Regaud* [45] und *Lacassagne* [28]), fraktioniert und protrahiert (*Coutard* [8])

C. Dosis (s. S. 207 unten)

Der Erfolg jeder Maßnahme kann bei geeignetem Material mit Hilfe eines Vergleichs der entsprechenden absoluten und relativen Heilungsziffern festgestellt werden. Dabei wird unter der relativen Heilungsziffer das Verhältnis aller beobachteten Kranken einer bestimmten Gruppe zur Anzahl derer, die fünf Jahre nach der Primärbestrahlung noch rezidivfrei am Leben sind, verstanden. „Leider wird bei der Betrachtung der ziemlich einheitlichen Heilerfolge verschiedenster einander in sehr wesentlich erscheinenden Punkten geradezu widersprechender Methoden unser Optimismus, die Bedeutung methodischer Verbesserungen für den Heilerfolg statistisch nachweisen zu können, sehr gedämpft. In der Vielzahl der Faktoren, die über den Verlauf des Krebsleidens nach unserer Behandlung entscheiden, treten einzelne Komponenten, zum Beispiel die Feinheiten der Methodik, im Gesamtergebnis offenbar sehr leicht zurück“ (*du Mesnil de Rochemont* [33]).

Der 9. Jahresbericht (1954) der „Annual Reports“ [40] ist das Ergebnis der Untersuchung von 93 541 Gebärmutterkrebsfällen aus 72 europäischen und überseeischen Krankenanstalten. Von diesen wurden 81 576 Kollumkarzinompatientinnen behandelt, davon in den Jahren 1943 bis 1947: 29 731 Frauen. Es ergeben sich für die wichtigsten europäischen Kliniken folgende relative Heilungsziffern:

Tabelle 1 (n. 40). Kollumkarzinome; rel. Heilung (%).

Institut	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Zürich	66,7	53,3	—	—
Heidelberg	77,8	50,0	25,8	—
Kopenhagen	68,4	48,6	34,3	15,8
Stockholm	79,2	46,1	25,0	0,0
Paris	70,0	52,1	33,0	—
Manchester	66,7	49,5	32,9	7,1

Die methodische Entwicklung in der Anwendung radioaktiver Substanzen zum Beispiel zeigte sich im Spiegel der Erfolgsstatistiken derart günstig, daß die Radiumanwendung heute eine Voraussetzung bei der „Elektiven Therapie“ der Karzinome des weiblichen Genitale geworden ist, obwohl mit Rücksicht auf die Toleranzdosen von Blase und Mastdarm eine ausreichende Bestrahlung der Parametrien mit Radium allein nicht durchgeführt werden kann. Aus diesem Grunde muß die zusätzliche perkutane Bestrahlung der Lymphabfluß-

wege erfolgen. Es soll dabei aber möglichst trotz der häufigen Verlagerungen des Uterus nicht zu Dosisspitzen kommen, wodurch an diesem Orte die Toleranzgrenze des gesunden Gewebes erreicht oder überschritten wird.

Unter Berücksichtigung der *räumlichen Dosisverteilung* im Becken kommt *Oeser* [39] zu folgendem Schluß: „Der Schwerpunkt der primären Strahlenbehandlung wird für jedes Stadium auch zukünftig bei der Anwendung der tumornahen Bestrahlung mit radioaktiven Substanzen liegen. Die angestrebte Dosiserhöhung in den Parametrien wird sich dagegen mehr und mehr auf die Benutzung der Rotations- und Pendelbestrahlung verlagern." Bei der Anwendung der Pendelbestrahlung können 4000 bis 5000 r an die Beckenwand appliziert werden, ohne Hautschäden zur Folge zu haben; *Maurer* [30a], *Stütz und Maurer* [54], *Spechter* [52] haben mit der Pendelkonvergenzbestrahlung (PK) der Parametrien gezeigt, daß diese Methode einen Fortschritt der perkutanen Bestrahlung darstellt und der Forderung nach einer rel. TD und einer besonders günstigen Dosisverteilung im kleinen Becken gerecht wird.

Die zeitliche Dosisverteilung

Die Arbeiten *Regauds* (1930) [45] und *Coutards* (1934) [8] über die Berücksichtigung der Zeit haben zwei große Fortschritte gebracht; dabei besitzt *Coutards* Beitrag eine sehr breite klinische Grundlage. Schon 1921 hatte *Coutard* begonnen, Larynx- und Pharynxkarzinome zwei bis drei Wochen lang fraktioniert zu bestrahlen. Er überprüfte verschieden starke Fraktionierungen, um sich schließlich für eine Dauer der Röntgenbestrahlung von fünf bis sechs Wochen bei täglich gleich großen Dosen festzulegen. Dieses Hauptprinzip *Coutards* [8] war bald weit verbreitet und wurde allgemein anerkannt. *Coutards* Beobachtungen standen im Gegensatz zur Grundlage der Erlanger Technik (Einzeitbestrahlung), die noch 1936 sehr nachdrücklich von *Wintz* [65, 66, 68] vertreten wurde.

Durch die härtere Strahlung und längere Einwirkungszeit konnte mit der fraktioniert-protrahierten Bestrahlungsmethode (s. S. 202) (*Coutard*) tatsächlich der Effekt der Radiumbehandlung nachgeahmt werden: Es wird bei der sich über mehrere Wochen hinziehenden Bestrahlungsserie eine Gesamtdosis von 4000 bis 5000 r von verschiedenen Einfallsfeldern aus mit großem Fokushautabstand eingestrahlt. Da die Felder täglich gewechselt werden, ist die Haut in bestimmten Abständen über längere Zeit jeweils nur durch sehr kleine Dosen belastet. Um den gleichen biologischen Effekt zu erreichen, muß dann aber eine höhere Gesamtdosis gegeben werden (s. a. b. *Strandqvist* [53]) (biologische Zusatzdosis [64, 65]).

Welche Bedeutung dem Fraktionierungsfaktor beigemessen wird, geht aus folgenden beiden Diagrammen für Röntgenstrahlen und Radium hervor, die in Manchester gewonnen wurden und laufend angewandt werden; sie sind der Ausdruck der klinischen Erfahrungen hinsichtlich der Toleranz des gesunden Gewebes und der für den Tumor „tödlichen" Strahlendosis. Wenn eine Gruppe von Patienten eine Dosis mit einem veränderten Zeitfaktor erhalten soll, kann diese mit Hilfe dieser Schemata errechnet und so beide Verfahren auf einen Nenner gebracht werden; dadurch wird ermöglicht, diese Dosen mit anderen zu vergleichen (Abb. 5 und 6 [n. 41]).

Die ungefähre biologische Gleichwertigkeit von vier Punkten in dem Diagramm (Abb. 5): 1 Tag, 4 Tage, 3 Wochen und 5 Wochen wird durch Tabelle 2 erläutert.

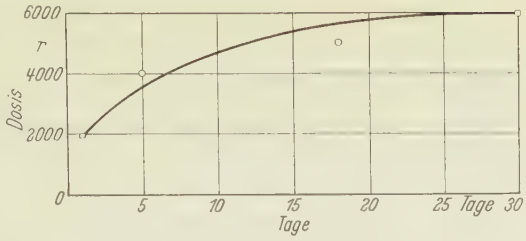

Abb. 5. Beziehung zwischen Zeit und Toleranz bzw. Karzinomdosis bei Behandlung mit Röntgenstrahlen (Kleinfeldermethode).

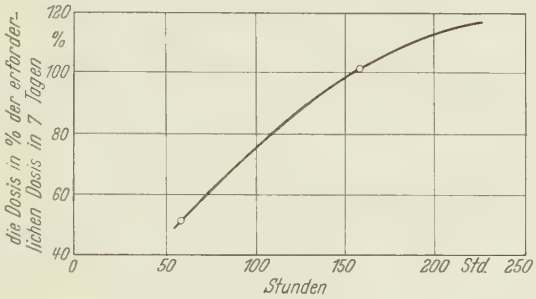

Abb. 6. Beziehung zwischen Dosis und Zeit bei Applikation von Radium.

Hier sind die Strahlenschäden (3-Jahres-Ergebnis) nach Verabfolgung von Dosenspitzen mit Röntgenstrahlen zusammengefaßt.

Tabelle 2 (n. 41). Anteil der Strahlenschäden bei unterschiedlich frakt. Bestrahlung.

Dauer der Bestrahlung	Zahl der behandelten Patienten	Strahlenschäden %
1–4–8 Tage	81	16%
3 Wochen	48	17%
5 Wochen	55	11%

Die Größe des bestrahlten Hautfeldes

Die Beachtung der Hauttoleranz ist bei der Stehfeldbestrahlung sehr wichtig. Der Kurvenverlauf in Abbildung 7 stellt die Beziehung zwischen Hauttoleranz und Feldgröße dar: Je kleiner das bestrahlte Feld ist, desto größer wird die Hauttoleranz. Der optimale Bereich liegt in der Nähe des kleinsten Hautfeldes.

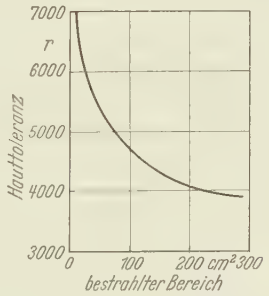

Abb. 7 (n. 41). Behandlung mit Röntgenstrahlen, auf fünf Wochen verteilt (nach *R. Paterson*).

Die Höhe der eingestrahlten Dosis

Mit den Fragen, ob durch kleinere oder größere Strahlendosen bessere Ergebnisse erzielt werden können und inwieweit eine Änderung im Behandlungsplan in dieser Hinsicht einen Einfluß auf die Heilungsziffer hat, hat sich *Paterson* eingehend, insbesondere aber mit dem Problem über die Höhe der Strahlendosis, befaßt [41].

Auf Grund umfangreicher Dosismessungen haben sich bestimmte „Tumormeßpunkte" herauskristallisiert, die der Ermittlung und Kontrolle der eingestrahlten Dosis dienen. Besonders zwei Punkte, A und B [5, 7, 12, 16, 17, 25, 26, 29, 36–38, 41, 55, 56], müssen bei der Strahlentherapie des Kollumkarzinoms beachtet werden und haben sich allgemein eingebürgert. Diese beiden Punkte waren 1938 in der ersten Beschreibung der „Manchester-Methode" durch *Tod* und *Meredith* [56] als sehr wichtige Anhaltspunkte für die Strahlendosis angesehen und wie folgt definiert worden:

A = nahe Umgebung der Kreuzung von Ureter und A. uterina, etwa 2 cm oberhalb des Collum uteri und 2 cm lateral vom „Zentralkanal" des Uterus;

B = 3 cm lateral von Punkt A in der gleichen Ebene, d. h. also 5 cm lateral vom „Zentralkanal" des Uterus [56].

Von der Höhe der Strahlendosis zunächst abgesehen, muß dabei die verschiedene Applikation des Radiums hervorgehoben werden. Durch Weiterentwicklung und Modifikation der Radiumbehandlung konnten in der Strahlentherapie der Tumoren des weiblichen Genitale zum Teil erstaunliche Ergebnisse erzielt werden.

Fast gleichzeitig konnten die Heilungsziffern in Manchester und am Radiumhemmet, Stockholm, trotz der in einigen Punkten unterschiedlichen Methodik wesentlich verbessert werden. Die unterschiedliche Bewertung und Anwendung der vaginalen und intrauterinen Radiumeinlagen in Manchester und Stockholm wurden schon früher erwähnt (s. S. 203). Wegen der unterschiedlichen Raumverhältnisse in der Vagina wurden immer wieder formfremde vaginale Applikatoren entwickelt, um das Radium tumornah, möglichst ohne Strahlenschädigung des gesunden Gewebes, applizieren zu können.

Die Londoner Kolpostaten [39] zum Beispiel sind mechanische „Spreizer", die die seitlich angeordneten Applikatoren sehr weit in die Vaginalgewölbe hineindrücken können. Auch die in Manchester konstruierten vaginalen „Ovoids" sollen dadurch einer individualisierten Behandlung angepaßt werden können. Sie sind in Manchester entweder in der „Tandem"-Anordnung gebräuchlich oder werden paarweise seitlich des Kollums quer zur vaginalen Achse mit einem Ring befestigt. In Stockholm, Hamburg u. a. wurden dagegen quadratische oder rechteckige Platten benutzt [39].

Die Strahlenbehandlung in Manchester

Die drei unveränderten charakteristischen Merkmale der Manchester-Methode sind:

a) Die Beibehaltung der seinerzeit eingeführten und gebräuchlichen Bezugspunkte A und B;

b) die Anwendung von besonderen Applikatoren: Vaginale „Ovoids" und intrauterine dünne Röhrchen verschiedener Länge mit einem auf ein Minimum reduzierten Ansatzring. Die vaginalen Applikatoren („Ovoids") werden paarweise benutzt; ihre Größe (⌀ 2 cm, 2,5 cm oder 3 cm) geht auf Untersuchungen von *Sandler* [48] im Becken zurück. Ihre Form wurde durch Isodosenkurven und Radiumpräparat (aktive Länge: 1,5 cm) ermittelt; und

c) die Einhaltung einer genauen Menge Milligramm-Radiumelemente im Normalfall, sowohl für die intrauterinen Applikatoren als auch für die vaginalen „Ovoids"; daraus ergibt sich, daß die gemessene Dosis im Punkt A ohne Rücksicht auf die benutzte Kombination der Applikatoren, jedenfalls bei Normalfällen, stets konstant gehalten werden kann.

Die Dosis am Punkt A entspricht bei diesem Vorgehen der im Tumor zur Wirkung gelangten Strahlenintensität [56]. Gerade deshalb besteht aber auch die Gefahr der Überdosierung und Schädigung des gesunden Gewebes im Be-

reich von Punkt A. Trotzdem wurde diesbezüglich keine Änderung der Methode in Manchester angestrebt, weil (a) dieses Gebiet häufig infiltriert ist und (b) aus sehr „vitalem" Gewebe besteht. Bei der alten „Manchester-Methode" hatte mitunter je nach der Kombination intrauteriner und vaginaler Applikatoren eine Schwankungsbreite von ± 15% gegenüber einem Mittelwert im Punkt A gestört [56]. Die verbesserte „Manchester-Methode" soll in dieser Hinsicht vorteilhafter sein und keine Rücksicht mehr bei der Auswahl und Kombination der „Standardapplikatoren" erfordern [41, 55, 56].

Die verbesserte „Manchester-Methode" brachte kleine Veränderungen bei Beibehaltung der bisherigen Prinzipien. Die Dosis wurde jedoch von 7000 γr auf 8000 γr im Punkt A bei unkomplizierten Fällen erhöht. Da früher die „Ovoids" in der Regel mit zahlreichen gebündelten Radiumröhrchen beladen waren, hatte dies zu einer inhomogenen Dosis durch die Eigenfilterung geführt; deshalb wird neuerdings die Anwendung einzelner stärkerer Radiumpräparate, mit denen eine rel. homogene Strahlung erzielt wird, bevorzugt.

In Manchester haben sich deshalb folgende Bestrahlungspläne mit den nachstehend angeführten Dosen bewährt:

I. 8000 γr im Punkte A bei der alleinigen Anwendung von Radium,

II. 6500 γr bei Patienten über 65 Jahren,

III. 6500 γr gemessen im Punkte A bei der zusätzlichen Anwendung von Röntgenstrahlen auf die Parametrien, wobei 3000 r im Punkte B innerhalb von 4 Wochen eingestrahlt werden. Der Punkt B muß erst bei dieser Modifikation der „Manchester-Methode" beachtet werden, um Strahlenschäden zu vermeiden.

Die 8000 γr bei der alleinigen Anwendung von Radium werden auf zwei Behandlungsabschnitte über je drei Tage bei einem Intervall von 4 bis 7 Tagen verteilt; insgesamt beträgt die Liegedauer der Radiumpräparate somit 144 Stunden. Bei einer Dosis von 6500 γr im Punkte A ist bei gleichem Applikatorensystem lediglich die Stundenzahl auf 114 reduziert. Bei der kombinierten Ra-Rö-Behandlung wird die Rö-Bestrahlung zwischen den beiden Radiumeinlagen durchgeführt.

Kurze intrauterine Applikatoren gehören nicht zu der „Standardbehandlung" in Manchester, obgleich sie ein charakteristisches Merkmal der „originalen Methode" sind und deshalb erwähnt werden müssen. Sie dienen mit nur einem Röhrchen (20 mg Radium) zur Therapie des Kollumstumpfkarzinoms und der seltenen Fälle, bei denen der Zentralkanal des Uterus nicht auffindbar ist. Bei diesen beiden Situationen braucht die gemessene Dosis im Punkte A nicht der in Manchester geforderten und mit mittleren oder langen Applikatoren auch erreichten Dosis zu entsprechen.

Die Applikation der vaginalen „Ovoids" kann in der „Tandem-Anordnung" erfolgen, bei der die „Ovoids" übereinander liegen und so ausgerichtet sein müssen, daß die Radiumröhrchen der vaginalen Achse parallel sind. Diese Applikationsart ist in Manchester besonders bei Fällen mit einer engen Vagina gebräuchlich geworden. Dabei ist die gemessene Dosis im Punkt A unter sonst gleichen Bedingungen etwas kleiner (7500 r); es wird hierbei empfohlen, die Dosisdifferenz nicht zeitlich auszugleichen, weil dabei die Gefahr besteht, an anderen Punkten die Toleranzgrenze zu überschreiten.

Zur weiteren Vereinfachung und besseren Verständigung werden im angelsächsischen Raum beim „Praktischen System" [56] britische standardisierte Radiumröhrchen der Serie „G" verwandt. Sie sind entsprechend ihrem Radiumgehalt von G 1 bis G 6 etikettiert [56]. Je nachdem, welche Kombinationen von Applikatoren und Anordnungen der vaginalen „Ovoids" bei unveränderter Bestrahlungsdauer bevorzugt werden, ist die im Punkte A eingestrahlte Dosis festgelegt.

Tabelle 3 (n. 41). Heilungsziffern bei alleiniger Anwendung von Radium bei 738 Kollumkarzinomfällen der Stad. I, II und III (1944 bis 1946).

Dosis am Punkt A (γ r)	n (behandelte Patienten)	5jährige Heilung in %
bis 6000	47	45
bis 6500	60	42
bis 7000	153	51
bis 7500	114	52
bis 8000	158	56
bis 8500	94	53
bis 9000	112	46

Wie die angeführte Tabelle (Tab. 3) zeigt, wurde in Manchester die beste Heilungsziffer in den Jahren 1944 bis 1946 bei der alleinigen Anwendung von Radium (Dosis: 8000 r/A) erzielt [41].

Die Früh- oder Spätschäden in Manchester bei der Strahlentherapie des Kollumkarzinoms sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Dabei ist die Abhängigkeit vom Bestrahlungsplan bezüglich Dosis, Strahlenart und Größe des Einfallfeldes offensichtlich. Es hat sich ergeben, daß bei der in Manchester gebräuchlichen „Standardmethode" etwa 6% bzw. 13% Strahlenschäden festgestellt werden konnten. Schon eine Änderung in der Größe des Einfallfeldes unter sonst gleichen Bedingungen, wenn davon abgesehen wird, daß hierbei die Rö-Bestrahlung v o r den Ra-Einlagen war, hatte bedeutend mehr Strahlenschäden zur Folge. Eine erhebliche Verschlechterung kam aber durch Änderung mehrerer Faktoren zustande (s. Tabelle 4). In diesem Zusammenhang darf erwähnt werden, daß *Kottmeier* [25] es als vorteilhafter ansieht, die Behandlung mit der Brachyradiumbehandlung als dem wichtigsten Teil der Strahlentherapie des Kollumkarzinoms zu beginnen.

Tabelle 4 (n. 41). Komplikationen bei der Strahlenbehandlung von 796 Kollumkarzinomen d. Stad. II und III.

Radium (γ r)	Dosis Röntgenstrahlen (r)	Zeitliche Applikation der Röntgenstrahlen	Zahl der behandelten Patienten	Strahlenschäden %	Bemerkung
8000	keine	—	456	6	Standard-Methode s. b. [56]
7000	3000 Kleinfeld	Ra – Rö – Ra	133	13	
7000	4000 Kleinfeld	Ra – Rö – Ra	88	31	
6000 bis 7000	3000 Großfeld	Rö – Ra	50	38	4 große Felder 4 × 15 cm nicht im Punkte A
3500 bis 5500	4000 Großfeld	Rö – Ra	69	48	

Die Strahlenbehandlung am Radiumhemmet, Stockholm

Während *Paterson* [41] und *Tod* [56] der Überzeugung sind, gute Erfolge durch eine Strahlendosis von 8000 bis 9000 γr im Punkte A zu erzielen, ist

Kottmeier [25] der Ansicht, mindestens den gleichen oder sogar einen besseren Erfolg bei einer Dosis von höchstens 4000 bis 6000 γr/Pkt. A erreichen und außerdem die Möglichkeiten von Strahlenschädigungen herabsetzen zu können. Die verschiedene Applikation des Radiums allein ist nach *Kottmeier* [26] die Erklärung für die unterschiedliche Zahl an Läsionen:

„In der Diskussion der Strahlenverteilung im Becken ist meiner Meinung nach viel zuviel Interesse den sogenannten Punkten A und B gewidmet.* Es ist gefährlich, die Diskussion über die Dosisverteilung auf zwei Punkte zu begrenzen, deren anatomische und klinische Bedeutung sehr zweifelhaft sind. Es erschwert die Durchführung einer individualisierten Therapie. Wir warnen bei der Planung der Bestrahlung davor, dieses nur im Hinblick auf die Dosisverteilung an bestimmten Punkten zu tun. Falls wir aber der Korrelation des intrauterinen Radiums zum vaginalen für die Dosisverteilung im Rektum und im parazervikalen Gewebe Bedeutung beimessen, können wir die Radiumbehandlung individualisieren" (vgl. 30c).

Die Höhe der Dosis (intrauterin + präzervikal) ist bei unkomplizierten Fällen annähernd gleich groß; dabei ist der räumlichen Strahlenverteilung im Becken Rechnung getragen worden. In Abhängigkeit vom Parametrienbefund kann gegebenenfalls aber auch eine höhere intrauterine Dosis wünschenswert sein. In einem solchen Fall kann die Menge der radioaktiven Substanz in der „Stockholmer Platte" den gegebenen Verhältnissen individuell angepaßt werden.

Als Beispiel sei hierfür ein Karzinom mit vorwiegend parazervikaler Ausbreitung genannt, bei dem zum Beispiel im Sinne der individualisierten Therapie eine Erhöhung der intrauterinen Dosis um 50% als günstig angesehen wird; dabei wird gleichzeitig die vaginale Dosis um 20% herabgesetzt.

Die vaginal applizierten hohen Radiumdosen [41] sollen nach *Kottmeier* [25] für die Schädigung des Darms (s. Tab. 5) verantwortlich sein; dagegen wird einer Überdosierung im Punkte A eine Bedeutung für andere Komplikationen, zum Beispiel Ureterstenosen mit nachfolgenden Hydronephrosen usw. beigemessen. Auch bei Fieber und schlechtem Allgemeinzustand soll die intrauterine Radiumbehandlung der vaginalen vorgezogen und schließlich auch die Therapie auf mehrere Applikationen im Laufe von vier bis sechs Wochen fraktioniert werden.

Tabelle 5 (n. 25). Ursache der Rektalreaktionen bei 2756 Patienten mit einem Ca colli uteri (1936 bis 1945).

Ursache der Rektalreaktionen	Anzahl der Fälle
Karzinom in der hinteren Wand der Vagina	45
Bedeutend erhöhte vaginale Raumdosis	73
Enge Vagina	55
Abgerutschter intrauteriner Radiumträger	1
Bedeutend erhöhte Röntgendosis	3
Unbekannte Ursache	21

Die *Bestrahlungsmethode am Radiumhemmet* bestand 1929 [14, 17, 19, 24] aus drei Radiumeinlagen. (Zusätzlich wurde bei großen Blumenkohltumoren mit der Radiumkanone ein Vulvafeld bestrahlt.)

* In Übereinstimmung mit *Kottmeier* sind auch wir der Meinung, daß eine starre Bezugnahme auf die Dosis im Punkt A vermieden werden sollte; andererseits sind die Punkte A und B unter Berücksichtigung der Lage des Uterus sehr wertvolle Bezugspunkte, um Schädigungen zu vermeiden [s. b. 30c].

1. Behandlung:
   Intrauteriner Applikator: 4 Röhrchen mit 40 mg Radium auf 19 Std. = 760 mgh
   Vaginaler Applikator: 12 Röhrchen mit 87 mg Radium auf 19 Std. = 1480 mgh
   Intervall 8 Tage

2. Behandlung:
   Intrauteriner Applikator: 1 Röhrchen mit 43 mg Radium auf 21 Std. = 900 mgh
   Vaginaler Applikator: 10 Röhrchen mit 71 mg Radium auf 21 Std. = 1490 mgh
   Intervall 3 Wochen

3. Behandlung:
   Intrauteriner Applikator: 1 Röhrchen mit 38 mg Radium auf 19 Std. = 1520 mgh
   [20, 7].

Die Filterung erfolgte stets mit 3 mm Bleiäquivalent. Später wurden dann für typische Fälle zwei Behandlungen (intrauterine und gleichzeitig vaginale Radiumapplikation) mit einem Intervall von drei Wochen für ausreichend befunden; drei Wochen nach der Radiumtherapie wurde die Behandlung durch die fraktionierte perkutane Röntgentiefenbestrahlung (etwa 2900 r am Herd fraktioniert) abgeschlossen. Die perkutane Röntgenbestrahlung wurde als Zusatzbestrahlung (Parametrium) an-

Tabelle 6 (n. 25, 26). Ca colli ut. primäre Strahlentherapie bei a) 2756, b) 640 und c) 702 Pat. am Radiumhemmet, Stockholm.

a.

Stadium	Patienten n	Anteil der verschiedenen Stadien	Gesunde Patienten nach 5 Jahren	rel. Heilung
1936 bis 1945		%	n	%
I	299	10,8	207	69,2
II	1440	52,2	740	51,4
III	787	28,6	192	24,4
IV	230	8,4	26	11,3

b.

Stadium 1947 und 1948	Patienten n	Fünfjährige Heilung n	%	
I	112	86	76,8	rel. Heilung
II	293	146	49,8	rel. Heilung
Summe (bei 640 Fällen von Stadium I–IV)	405	232	57,3	

c.

Stadium 1949 und 1950	Patienten n	Fünfjährige Heilung n	%	
I	109	98	89,9	rel. Heilung
II	388	205	52,8	rel. Heilung
Summe (bei 702 Fällen von Stadium I–IV)	497	303	61,0	

gewandt. Diese Bestrahlungstechnik ist mit verschiedenen Modifikationen grundsätzlich noch heute gültig [26]:

„Die Strahlentherapie des Kollumkarzinoms am Radiumhemmet ist eine erfahrungsgemäß ausgearbeitete, fraktionierte, individualisierte Radiumbestrahlung, der eine Röntgenbestrahlung der Parametrien und manchmal des paravaginalen Gewebes über perineale Felder hinzugefügt wird."

Dabei erscheinen drei Punkte der „Stockholmer Methode" besonders bemerkenswert:

1. Das intrauterine Radium wird homogen in der Uteruskavität verteilt, wobei aber bei typischen Fällen kein Radium in den unteren 1,5 bis 2 cm des Kollums appliziert wird,
2. die Ra-Applikation wird den individuellen Gegebenheiten angepaßt, und
3. das gesunde Gewebe hat durch die Intervalle genügend Zeit, sich zu erholen [25].

Am Radiumhemmet, Stockholm, betrug 1931 die absolute fünfjährige Heilung 20,9%, 1945 dagegen 49,2% [24]. Tabelle 6 gibt eine Übersicht der von 1936 bis 1945 [25] und 1947 bis 1950 [26] erzielten Heilerfolge.

Von verschiedenen Instituten [31] wird die radikale operative Entfernung des Tumorgewebes empfohlen. Auf Grund umfangreicher Untersuchungen ist *Kottmeier* [25] der Ansicht, daß die fraktionierte intrakavitäre Radiumanwendung kombiniert mit perkutaner Röntgentherapie die Methode der Wahl bei der Behandlung des Kollumkarzinoms ist. Dabei wurden andererseits die Heilungsergebnisse eines modifizierten Wertheim-Verfahrens berücksichtigt; bei diesem Vorgehen war der Erfolg durch häufig beobachtete Rektalreaktionen und Blasenfisteln verringert. Außerdem wurde ein Teil der durch Biopsie ermittelten Patientinnen mit ungünstiger Reaktion auf die Bestrahlung vergleichsweise operiert. Eine kombinierte Behandlung mit intrakavitärem Radium, interstitiellen Applikationen von radioaktivem Gold und Hysterektomie bot wesentliche Vorteile und führte zu einem besonders guten Heilungsergebnis.

Die Strahlenbehandlung in Rochester/Minn.

Die Methode der *„intensiven Fraktionierung"* [16] wird in Rochester/Minn. angewandt, wobei ähnlich der alten „Manchester-Methode" 7000 γr im Punkt A verabfolgt werden. Das Radium wird hier als wesentlicher Faktor bei der Strahlentherapie des Kollumkarzinoms vorgezogen; diese Modifikation der Methodik gründet sich auf die an der Mayo-Klinik gesammelten Erfahrungen [16].

Die Applikation erfolgt zweimal wöchentlich und erstreckt sich auf einen Zeitraum von vier Wochen. So wie für *Wintz* [50, 66, 68] die Radiumapplikation eine zusätzliche Maßnahme darstellte, dient in Rochester/Minn. umgekehrt die perkutane Röntgentherapie als Ergänzung (supplemental role) des Bestrahlungsplanes. Die zusätzliche Röntgenbestrahlung erfolgt hauptsächlich bei Lymphknoten-Metastasen. Die Röntgendosis wird fraktioniert und protrahiert (200 r ED, 70 cm FHA) von je zwei ventralen und dorsalen Einfallfeldern verabfolgt. Insgesamt erhielt dabei jedes Feld eine OD von 2000 bis 2200 r. Mit dieser Technik wurde von 1940 bis 1948 eine große Anzahl der Patienten behandelt (Tab. 7 b). Dabei wurden die Kollumkarzinom-Patientinnen nach der internationalen Stadieneinteilung (Tab. 7a) klassifiziert. Zu den 1309 Patientinnen (n. Tab. 7 b), die einer reinen Strahlentherapie zugeführt werden konnten, sind in Tabelle 7c noch 50 Patientinnen hinzugefügt worden, die einige Monate nach der vollständig abgeschlossenen Strahlenbehandlung operiert werden mußten (Wertheim Hysterektomie). Die Tabelle 7c zeigt die fünfjährigen rel. Heilungen absolut (n) und prozentual. Die abs. Heilungsziffer aller strahlenbehandelter Patientinnen beträgt ohne Berücksichtigung der Verschollenen, aber unter Einbeziehung anderer bösartiger Kollumläsionen 51,7%. Wenn entsprechend der *Winterschen* Forderung die Verschollenen zu den nicht geheilten Kranken gerechnet werden, ist als Ergebnis eine abs. Heilungsziffer von 47% zu vermerken.

Tabelle 7 (n. 16). Gruppenzugehörigkeit a), Behandlungsform b) und Angabe der 5-Jahres-Heilungen c) von 1309 Patientinnen der Behandlungsjahre 1940 bis 1948 an der Mayo-Klinik und Mayo-Foundation Rochester/Minn.

a.

Beobacht. Kranke	Plattenepithelkarzinom					Andere bösartige Veränd. am Kollum*	Auswärts vor-behandelt	Summe
	Stad. 0	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV			
n	96	122	299	341	147	116	188	1309
%	7,3	9,3	22,8	26,1	11,2	8,9	14,4	100

b.

Behandelte Kranke	Nur Radium	Nur Röntgen	Radium u. Röntgen	Nur Operation	Operation u. Strahlen-behandlg.	Summe
n	132	46	831	139	161	1309
%	10,1	3,5	63,4	10,6	12,4	100

c.

Ergebnis nach 5 Jahren	Plattenepithelkarzinom					Andere bösartige Veränd. am Kollum*	Auswärts vor-behandelt	Summe
	Stad. 0	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV			
Zahl der Behandelt.	(2)	31	282	334	145	89	176	1059
minus Verschollene	(1)	24	253	314	136	83	153	964
Heilungsziffer ohne Verschollene								
n	(1)	22	194	174	36	28	43	498
%	—	91,7	76,7	55,4	26,5	33,7	28,1	51,7

* Hauptsächlich Adenokarzinome.

Die Strahlenbehandlung in Marburg

Obwohl die Dosiserhöhung in den Parametrien vorteilhaft durch Anwendung der Bewegungsbestrahlung erzielt werden konnte [30, 35, 39, 52, 70 u. a.], kann mit ihrer Hilfe bei Entlastung des den Tumor umgebenden Gewebes eine genügend hohe Dosis an den Herd (Parametrien) gebracht werden. Die Marburger Stehfeldermethode soll jedoch ebenfalls bei zielbewußter Anwendung eine ausreichende Strahlenbehandlung der Parametrien bei Schonung des gesunden Beckenbindegewebes ermöglichen:

„Die Marburger Methode erreicht die hohe Herddosis von etwa 3000 r an den Beckenwänden, abgesehen von dem Anteil, den die intrauterine und intravaginale Radiumeinlage beisteuert, mit der perkutanen Röntgentiefenbestrahlung allein. Für uns ist das keine Unterdosierung“ [21].

Die nachfolgend angeführten Tabellen 8 und 9 geben eine Übersicht der Therapie und des Krankengutes von 1948 bis 1950. Dabei konnten die absolute Heilung von 42,9% und die absolute Leistung von 44,7% festgestellt werden.

Tabelle 8 (n. 21). Behandlungsmethoden und Gruppenzugehörigkeit von 247 Kollumkarzinomen an dem Strahleninstitut der Universitäts-Frauenklinik Marburg.

Behandlungsmethoden	Zahl der Fälle	Gruppenzugehörigkeit I	II	III	IV
Operation u. Röntgen-Nachbestrahlung	17	14 = 82,3%	2 = 11,8%	1 = 5,9%	0
Röntgen-Radium-Vorbestrahlung und Operation	34	16 = 47,1%	16 = 47,1%	2 = 5,8%	0
Röntgen-Radium-Behandlung	174	42 = 24,1%	39 = 22,5%	86 = 49,4%	7 = 4,0%
Röntgen-Behandlung (allein)	12	1 = 8,3%	1 = 8,3%	6 = 50,0%	4 = 33,4%
Ohne Behandlung	10	0	0	5 = 50,0%	5 = 50,0%
Insgesamt:	247	73 = 29,6%	58 = 23,5%	100 = 40,5%	16 = 6,4%

Tabelle 9 (n. 21). 5-Jahres-Heilung der 247 Patienten am Strahleninstitut Marburg.

Gruppe	Operation u. Röntgen-Nachbestr.	Röntgen-Radium-Vorbestr. u. Operation	Röntgen-Radium-Behandlung	Röntgen-Behandlung (allein)	Ohne Behandlung	Insgesamt
I	13:14 = 92,9%	8:16 = 50,0%	23:42 = 54,8%	1:1 = 100,0%	0	45:73 = 61,6%
II	1:2 = 50,0%	7:16 = 43,7%	25:39 = 64,1%	0:1 = 0,0%	0	33:58 = 56,9%
III	0:1 = 0,0%	0:2 = 0,0%	25:86 = 29,0%	2:6 = 33,3%	0:5 = 0,0%	27:100 = 27,0%
IV	0	0	1:7 = 14,3%	0:4 = 0,0%	0:5 = 0,0%	1:16 = 6,3%
Insgesamt	14:17 = 82,3%	15:34 = 44,1%	74:174 = 42,5%	3:12 = 25,0%	0:10 = 0,0%	106:247 = 42,9%

Die zeitliche und räumliche Dosisverteilung

Mit der Frage nach der Bedeutung der Punkte A und B für die Dosisverteilung im Becken haben sich besonders *Nolan* und *du Sault* [37] beschäftigt. Nach ihren Angaben ist eine Erhöhung der Dosis im Punkt B gerade im Stadium III für den Erfolg besonders wertvoll. Zu dieser Frage untersuchten sie unterschiedlich fraktionierte und verschieden große Dosen [37]: Es wurden 4180 r in 10 Tagen und bis zu 7600 r in 100 Tagen eingestrahlt. Besonders günstige Ergebnisse wurden bei 6000 r (± 1000 r) auf 8 Wochen verteilt, gefunden. Auch nach *Lewis, Chamberlain, Halle* und *Payne* [29] haben die Punkte A und B nur dann eine Bedeutung für die Dosisverteilung, wenn günstig fraktioniert wird. Noch weiter wurde die Fraktionierung von *Corscaden, Gusberg* und *Kosar* [7] durchgeführt.

In Übereinstimmung mit *Regaud* [45], *Holthusen* [20], *Coutard* [8], *Paterson* [41], *Nolan* [36, 37, 38], *Tod* [55, 56], *Wachsmann* [71] wurde von *Üstel* [51] auf die Bedeutung der Fraktionierung bzw. protrahiert-fraktionierten Bestrahlungsart für eine Verbesserung des möglichen Erfolges hingewiesen:

„Zur Zeit, als *Seitz* und *Wintz* mittels der Methode der einzeitigen Strahlenapplikation hoher Dosen von 110 bis 130% HED das Karzinom vernichten zu können glaubten, hatte man vielleicht das biologisch und histologisch klinische Verhalten der Epitheliome gegenüber den Röntgenstrahlen sehr wenig gekannt. Neben den sehr wenigen Fällen, in denen das Karzinom auf geringe Dosen zurückgegangen war, wurden auch sehr viele beschrieben, die auf sehr hohe Dosen bis über die Toleranzgrenze hinausgehende einzeitige Dosen nicht reagierten. Ich kann sagen, daß ich mit der Methode der Fraktionierung oder Fraktionierung und Protrahierung sehr zufrieden bin; sogar bei Fällen, die wir vor der Bestrahlung als ungünstig ansahen, sahen wir zum Schluß der Behandlung sehr gute Besserungen."

Die Bewegungsbestrahlung und insbesondere die PK erübrigen heute viele dieser angestellten Überlegungen [23, 33, 58]. Die erreichbare hohe rel. TD bei ausreichender Schonung des den Tumor umgebenden gesunden Gewebes durch eine gute räumliche Dosisverteilung kann dabei als besonders vorteilhaft angesehen werden, worauf *Maurer* [30 a, b], *Maurer* und *Stütz* [54], *Nielsen* [35], *Spechter* [52] u. a. mehrfach hingewiesen haben.

*Erlanger Bestrahlungsergebnisse bis 1945**

Gewöhnlich wurde in Erlangen nach der durch *Seitz* und *Wintz* [50] 1914–16 entwickelten Einzeitbestrahlung die notwendige CD für den Primärtumor innerhalb von 5 Stunden appliziert. Auch die nach acht Wochen folgende Wiederholung der Parametranbestrahlung wurde nicht anders vorgenommen. Dabei war das Hauptanliegen, die CD für die Zerstörung des Karzinoms zu erreichen; darauf war die Bestrahlungstechnik aufgebaut. Dosismessungen bei einer zeitlichen Verteilung der gleichen Dosis ergaben in der Frühzeit der Röntgentherapie [27] Resultate, die mit der geforderten CD nicht in Einklang zu bringen waren. Diese damals angenommene geringere biologische Wirkung einer fraktionierten Strahlendosis wurde durch eine „unterwertige Strahlung" und ihre Folgen erklärt [66]. Um nun den gleichen biologischen Effekt durch fraktionierte Bestrahlung zu erzielen, wurde eine Erhöhung der Gesamtdosis gefordert. Die durch *Wintz* eingeführte „*biologische Zusatzdosis*" [64] war eine Folge dieser Überlegungen. War es aus irgendwelchen Gründen unmöglich, die geforderte Dosis einzeitig zu applizieren, mußte diese biologische Zusatzdosis auch schon bei einer Verteilung auf zwei Tage berücksichtigt werden. Dennoch schien *Wintz* auch damit noch keine Gleichwertigkeit der Bestrahlungsformen erreicht zu haben, denn seine Deutung der strahlenbiologischen Vorgänge im Gewebe bei einer Fraktionierung der Dosis führte zu anderen Ergebnissen:

Im Hinblick auf den verschiedenen Stoffwechselumsatz der Karzinomzellen und des gesunden Gewebes und somit unterschiedliche Wirkung ionisierender Strahlen hatte *Wintz* [63, 67] immer wieder auf die Schaffung und Ausnutzung einer besonders hohen „*Radiosensibilitätsdifferenz*" zwischen kranken und gesunden Zellen hingewiesen; diese schien am besten durch einzeitige Bestrahlungsmethode ausgenutzt zu sein. Die Erhöhung der Gesamtdosis bei einer Fraktionierung durch die biologische Zusatzdosis sollte die biologische Erholungsfähigkeit der Tumorzellen gegen die „unter-

* Damaliger Direktor: Prof. Dr. Dr. *H. Wintz*.

wertige Strahlung" [66] möglichst kompensieren, denn — so nahm *Wintz* [66] an — nicht nur die Radiosensibilität einer gesunden und einer Karzinomzelle, sondern auch ihre Erholungsfähigkeit sind verschieden. Die Karzinomzelle dürfte als schnellebige junge Zelle der unterwertigen Strahlung a) größeren Widerstand entgegensetzen, b) die gesetzten Schädigungen schneller ausgleichen und c) durch die mehrfachen Abwehrreaktionen unempfindlich werden. Dazu ist gleichzeitig noch die gesunde Körperzelle bedeutend radiosensibler geworden, sie hat eine größere Strahlendosis kumulativ erhalten und damit in jedem Fall den biologischen Effekt zweifelhaft gemacht. So kam *Wintz* [68] zu dem Schluß, daß in der *Coutardschen Methode* [8] ein Widerspruch sei; denn durch diese Methode [8] ließ sich niemals die hervorgerufene, besonders kleine Radiosensibilitätsdifferenz mit den hohen applizierten Dosen in Einklang bringen [68]. Zusätzlich könnte hierbei die hohe Strahlenbelastung des ganzen Körpers zu unerwünschten Folgen bezüglich des Allgemeinbefindens der Kollumkarzinompatientinnen führen [66]. Schließlich wäre der große Zeitaufwand für die Kranken eine Zumutung [67].

Die umfangreichen Untersuchungen über die Bedeutung der strahlenbiologischen Faktoren bei Fraktionierung (desgleichen auch bei Vergrößerung des FHA — Protrahierung — [s. a. b. 3, 6, 7]) hatten zu neuen Gesichtspunkten und somit zu der Entwicklung neuzeitlicher Bestrahlungsmethoden geführt. Trotz der Deutung des Mechanismus der Strahlenwirkung, die schließlich mit der „Treffertheorie" (s. b. *Timofèeff-Ressovsky* [57]) und zahlreichen ineinandergreifenden hormonal und nerval gesteuerten Substrat-Ferment-Reaktionen [44] erklärt wurde, hielt *Wintz* [66] unbeirrbar an seiner Meinung fest.

Tabelle 10a (nach 43). Zahl der beobachteten Fälle und ihre Verteilung auf die international festgelegten Stadien.

Zahl		Stadien			
	n	I	II	III	IV
1918–1925	685	115	350	181	38
1926–1930	471	112	266	77	16
1931–1935	560	137	312	92	19
1936–1940	604	133	323	134	14
1941–1945	755	115	552	77	11
Summe 1918–1945	3075	612	1803	562	98

Tabelle 10b (nach 43). Vollständig durchbehandelte Fälle der verschiedenen Stadien.

Zahl		Stadien			
	n	I	II	III	IV
1918–1925	518	97	274	126	21
1926–1930	343	80	206	51	6
1931–1935	465	120	265	67	13
1936–1940	491	106	277	103	5
1941–1945	600	87	456	52	5
Summe 1918–1945	2417	490	1478	399	50

Daher ist es durchaus erklärlich, daß *Wintz* noch 1938 [68] auf Grund seiner Untersuchungen über die zeitliche Verteilung der Strahlendosis zu dem Ergebnis kam: „Ich halte alle Spekulationen, die an die Methode *Coutard* geknüpft werden, für unrichtig" [68]. Zur Frage des Verhältnisses zwischen Strahlendosis, Behandlungsform und Heilungsziffer sei in diesem Zusammenhang auf die Erfolge der Erlanger Kollumkarzinomtherapie der Jahre 1918 bis 1945 hingewiesen. In dieser Zeit wurden 3075 Kollumkarzinomfälle an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen registriert (Tab. 10a); dabei erhielten 2417 Patientinnen (Tab. 10b) die volle CD (s. S. 201), wobei der Klinikaufenthalt jedesmal höchstens sechs Tage betrug, es sei denn, daß Zusatzbestrahlungen mit Radium oder *Chaoulscher* Röhre durchgeführt wurden.

In Tabelle 11 werden abs. und rel. Heilungsziffern miteinander verglichen; sie sind jeweils auf eine Zeitspanne von fünf Jahren bezogen und entsprechen nach *Wintz* [69] der weiter verbesserten Einstelltechnik einer modernen Apparatur. Entsprechend der *Wintzschen* statistischen Methodik [66] sind die Verschollenen und alle zweifelhaften Fälle den Nichtgeheilten zugerechnet worden. Dabei wurden die rel.

Tabelle 11 (nach 43). Heilungsziffern an der Universitäts-Frauenklinik in Erlangen in den Jahren 1918 bis 1945.

a) Proz. rel. Heilungen (A) und rel. Leistungen (B) für die verschiedenen Stadien sowie absolute Heilung bzw. Leistung für alle Stadien.

b) Aufschlüsselung der Heilungen nach Behandlungsmethodik und Stadien sowie rel. Leistung für alle Stadien.

a.

Jahre	I		II		III		IV		% Heilung	% Leistung
	A	B	A	B	A	B	A	B		
1918–1925	32,2	34,0	13,7	15,7	3,3	3,2	2,6	4,8	13,4	15,6
1926–1930	23,2	21,3	13,9	15,5	2,6	3,9	0	0	13,8	14,9
1931–1935	33,6	35,8	14,4	15,5	5,4	7,5	0	0	17,1	19,1
1936–1940	32,3	34,9	17,6	19,1	8,9	7,8	7,1	0	18,7	20,0
1941–1945	26,1	33,3	13,2	13,8	5,2	7,7	0	0	14,2	16,0
Summe	29,7	32,5	14,4	15,7	5,2	5,8	2,0	2,0	15,4	17,2

b.

Behandlungsmethoden	I		II		III		IV		I–IV
	n	%	n	%	n	%	n	%	%
Röntgentherapie nach *Wintz*	71	35,2	143	16,1	48	4,2	6	—	18,7
Röntgentherapie nach *Wintz* kombiniert mit kleinen Radiumdosen	132	32,6	366	20,8	134	3,7	13	—	19,4
Therapie nach *Wintz* und zusätzliche Anwendung der *Chaoulschen* Röhre	93	31,2	468	12,7	79	6,3	5	—	14,4
Coutard-Methode	—	—	4	—	(1)	—	—	—	—

und abs. Leistungsziffer von *Privat* [43] errechnet und außerdem durch eine Gegenüberstellung der bis 1945 an der Erlanger Universitäts-Frauenklinik (früher Privatinstitut Prof. *Wintz)* üblichen Bestrahlungsmethoden ihre Leistungsfähigkeit geprüft (Tabelle 11 b).

Die Strahlenbehandlung in Bern

Einen besonders interessanten Vergleich gestatten die an der Universitäts-Frauenklinik Bern erzielten Behandlungserfolge beim Kollumkarzinom. Bis 1931 wurde die *Wintzsche* Methode (Einzeitbestrahlung) angewandt, die aber schon 1932 von *Liechti* [46] durch die fraktioniert-protrahierte Methode nach *Coutard* ersetzt wurde. Der Behandlungsplan bestand seitdem aber auch in einer kombinierten Röntgen-Radium-Therapie. Dabei kamen in der Regel höhere Radiumdosen, als *Wintz* sie zusätzlich empfahl — er verwandte 1200 bis 3000 mgh, in seltenen Fällen bis 5000 mgh —, zur Anwendung. Es wurde zweimal intrauterin eine Dosis von je 2000 mgh und in einer dritten „Sitzung" 2500 mgh vaginal appliziert, so daß insgesamt eine Radiumdosis von 6500 mgh erreicht wurde (Bern); zwischen den Applikationen lag jeweils ein Intervall von einer Woche. Wie am Radiumhemmet erfolgte die Röntgentiefenbestrahlung erst nach Abschluß der Radiumbehandlung. Dabei konnten besonders gute Heilerfolge erzielt werden (s. Tabelle 12). Nach den heutigen Erfahrungen in der Strahlentherapie sind sie vor allem als Folge der höheren Radiumdosis zu werten.

Tabelle 12 (nach 46). a) Bestrahlungsmethodik und abs. Heilung, b) rel. proz. Heilung insgesamt. Behandlungserfolge beim Kollumkarzinom an der Universitäts-Frauenklinik Bern (Prof. Dr. *Guggisberg*).

Jahre a	Bestrahlungsmethoden in den Jahren 1926 bis 1946	abs. Heilung %
1926–1931	Einzeitmethode nach *Wintz*	18,4
1932–1936	*Coutard*-Methode	30,8
1937–1941	*Coutard*-Methode durch neuen Apparat	32,2
1942–1946	*Coutard*-Methode und neuer Apparat; lokale Sulfonamidtherapie	40,2
Summe:	41,2% abs. Leistung bei	30,7% abs. Heilung

Jahre b	(n) behandelte Kollumkarzinom-Patienten	proz. rel. Heilung I	II	III	IV
1926–1946	557	72,3	44,1	34,3	15,3

Auswertung des Erlanger Krankengutes aus den Jahren 1947 und 1950 bis 1952***

Einige interessante Folgerungen im Hinblick auf die Heilungsziffer durch den Einfluß eines veränderten *Wintzschen* Bestrahlungsplanes gestatten die Ergebnisse der Strahlentherapie des Kollumkarzinoms an der Universitäts-

* Komm. Direktor: Prof. Dr. *W. Rech.*
** Direktor: Prof. Dr. *R. Dyroff.*

Frauenklinik Erlangen in den ersten Jahren nach dem zweiten Weltkrieg. Die Form der Therapie unterschied sich gegenüber den Jahren bis 1947 und auch untereinander (1947, 1950 bis 1952) in folgenden Punkten:

I. *In Anzahl und Größe verschiedener Konzentrationsfelder.*

II. *Durch die Höhe der Dosis in typischen Fällen.*

III. *Bestrahlungsform:* [Einzeitbestrahlung (Rö I und Rö II). *Einzeitbestrahlung (Rö I) und Fraktionierung (Rö II)* bzw. ausschließliche Fraktionierung].

IV. *Durch unterschiedlich hoch dosierte Radiumeinlagen.* Im Sinne einer individuellen Therapie wurde versucht, die Höhe der jeweiligen Strahlendosis der Ausdehnung des Tumors und dem Allgemeinzustand der Kranken anzupassen. In besonderen Fällen wurden zusätzliche Nahbestrahlungen durchgeführt. Im übrigen wurde sonst auf die *Wintzsche* Technik [66] der einzeitigen Konzentrationsbestrahlung zurückgegriffen und diese durch besondere Auswahl der Einfallfelder (Konzentrationsfelder = F) (Tab. 16) variiert. Es wurde wie üblich 8 Wochen nach der Erstbestrahlung (Rö I) die zweite Serie (Rö II) parametran wiederholt. Dabei wurde angenommen, daß die CD durch nachfolgend angeführte OD bei Einzeitbestrahlung des Kollumkarzinoms erreicht werden würde (s. Tab. 13).

Tabelle 13. Die verschiedenen Konzentrationsfelder (F) und ihre Gesamtbelastung (OD) (1947, 1950 bis 1952) an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen

OD (Rö. I und II) aus der HED nach der *Wintz*schen Korrekturtafel berechnet	Vulva-F.* 100% HED		Abdominal-F. 90% HED		Dorsal-F. 90% HED		Seit-F.** 100%HED	Coccyg-F. 80% HED
	6×8 cm FHA 40 cm	8×10 cm FHA 70 cm	8×10 cm FHA 40 cm	10×15 cm FHA 40 cm	8×10 cm FHA 40 cm	10×15 cm FHA 40 cm	10×15 cm FHA 40 cm	6×8 cm FHA 40 cm
6 200 r über 10 F.:	710 r	—	2460 r	—	2460 r	—	—	570 r
6 262 r über 10 F.:	—	692 r	1230 r	1270 r	1230 r	1270 r	—	570 r
7 770 r über 12 F.:	710 r	—	—	2540 r	—	2540 r	1410 r	570 r
8 642 r über 14 F.:	—	692 r	3690 r	—	3690 r	—	—	570 r
8 660 r über 14 F.:	710 r	—	3690 r	—	3690 r	—	—	570 r
8 950 r über 14 F.:	—	—	1230 r	2540 r	1230 r	2540 r	1410 r	—
9 292 r über 15 F.:	—	692 r	2460 r	1270 r	2460 r	1270 r	—	1140 r
9 840 r über 16 F.:	—	—	4920 r	—	4920 r	—	—	—
10 000 r über 16 F.:	—	—	2460 r	2540 r	2460 r	2540 r	—	
10 160 r über 16 F.:	—	—	—	5080 r	—	5080 r		
11 290 r über 18 F.:	—	—	4305 r	635 r	4305 r	635 r	1410 r	
12 102 r über 19 F.:		692 r	2460 r	2540 r	2460 r	2540 r	1410 r	

* Gebräuchliche Einfallfelder bei Einzeitbestrahlung (s. S. 199–201).

** Parametrien-Bestrahlung mit Seitenfeldern 1947 nur in 5 Fällen.

1947

Bei einer Betrachtung der Therapie der Kollumkarzinom-Patientinnen des Jahres *1947* kann festgestellt werden, daß eine zusätzliche Radiumapplikation entsprechend der *Wintzschen* Methodik mit einer zum größten Teil nur geringen Radiumdosis durchgeführt worden ist. Die Gesamtdosis überstieg in nur drei Fällen 5000 mgh (zumeist lag die applizierte Dosis zwischen 1200 mgh und 3000 mgh). Der überwiegende Teil der Patientinnen wurde also einer

Tabelle 14. Heilergebnisse von 1947 der an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen behandelten Kollumkarzinom-Patientinnen.

Stadium	Insgesamt Behandelte		Überlebende (1. 1. 1949)		(1. 1. 1950)		(1. 1. 1951)		(31. 12. 1952)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	30	13,1	23	76,7	21	70	19	60,3	18	60
II	121	53,1	57	47,1	48	39,7	37	30,6	32	26,4
III	59	25,8	24	40,7	19	32,2	14	22	10	13,9
IV	18	8	5	27,8	2	11,1	1	0,6	1	0,6
Summe:	228	100	109	48,9	90	39	71	31,1	61	26,75

kombinierten Röntgen-Radium-Therapie zugeführt (Rö-Ra-Rö-Ra). In einigen Fällen wurden an Stelle des Radiums überhaupt oder der zweiten Radiumeinlage Nahbestrahlungen durchgeführt (insgesamt bei 39 Patientinnen). Die einzeitig eingestrahlte Dosis (OD) der perkutanen Röntgenbestrahlung lag zwischen 6200 r und 9840 r. Es wurden keine Seitenfelder, jedoch häufig das Coccygealfeld und Vulvafernfeld als weitere Strahleneintrittspforten benutzt. Ein Teil der so behandelten Patientinnen war schon mit einer Radium-Vor-

Tabelle 15. Verschollene Kollumkarzinom-Patientinnen (a) und prozentuale Stadienaufteilung (b) aller von 1947 und 1950 bis 1952 behandelten Fälle.

a.

Stadium	Zahl der Verschollenen in Prozent unter Berücksichtigung von Behandlungsjahr und Stadium							
	1947		1950		1951		1952	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I	5/30	16,7	1/27	4,1	11/36	31	4/24	16,7
II	20/121	16,5	8/91	8,8	12/59	20	14/64	21,9
III	5/59	8,5	5/46	10,9	4/40	10	5/35	14
IV	1/18	5,6	2/10	20	0/—	—	0/4	—
Summe:	31	13,6	16	9,2	27	19,7	23	17,1

b.

Stadium	Prozentualer Anteil der einzelnen Stadien aller von 1950 bis 1952 Behandelten (668)							
	1947		1950		1951		1952	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I	30	13	27	16	36	26	24	19
II	121	53	91	52	59	42	64	50
III	59	26	46	26	40	29	35	28
IV	18	8	10	6	4	3	4	3
Summe:	228	100	174	100	139	100	127	100

bestrahlung, einige waren auch mit einer Röntgen-Vorbestrahlung der Universitäts-Frauenklinik Erlangen eingewiesen worden (49 Fälle). Die Radiumdosis betrug in 24 Fällen 6000 mgh (3mal 2000 mgh appliziert).

Die fünfjährige Heilungsziffer des Jahres 1947 kann mit 26,75% angegeben werden (post op. Fälle blieben unberücksichtigt); dabei wurden entsprechend dem *Wintzschen* Vorgehen die verschollenen Patientinnen als nicht geheilt betrachtet. Tabelle 15a gibt eine Übersicht über die Zahl der verschollenen Kollumkarzinom-Patientinnen der Behandlungsjahre 1947 und 1950 bis 1952. In Tabelle 15b sind die einzelnen Stadien dieser Behandlungsjahre und ihre prozentualen Anteile zusammengestellt worden.

1950

1950 wurde der Bestrahlungsplan durch zusätzliche Radiumapplikationen weitgehend modifiziert: es wurden gleichzeitig Portioplatte und intrauteriner Stift, in seltenen Fällen ein Vaginalrohr angewandt. In typischen Fällen wurde dreimal Radium appliziert: vor und nach der ersten und zwei Monate später noch einmal vor der zweiten Röntgenbestrahlungsserie. Bei 65,67% der Kranken wurden bis 6000 mgh und bei 24,38% zwischen 6000 bis 8000 mgh Radium gegeben. Diese Radiumdosis wurde 1951 und 1952 in zunehmendem Maße erhöht. Schon 1951 erhielten 38,36% der strahlenbehandelten Frauen eine Radiumdosis zwischen 6000 und 8000 mgh, und 1952 lag die applizierte

Tabelle 16. Unterschiedliche Ra-Dosierung (1950 bis 1952) mit den Bestrahlungsergebnissen, aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Stadien (1952 vierjährige Heilungsziffer!)

mgh Radium und Jahr der Behandlung	Stadium I. Zahl der Beh.	I. Überl.	II. Zahl der Beh.	II. Überl.	III. Zahl der Beh.	III. Überl.	IV. Zahl der Beh.	IV. Überl.	post op. Zahl der Beh.	post op. Überl.
bis 6000										
Jahr 1950	22	16	55	34	27	3	5	—	23	12
Jahr 1951	22	11	23	14	23	7	1	—	12	5
Jahr 1952	6	3	19	9	11	3	1	—	8	2
bis 8000										
Jahr 1950	3	1	27	11	16	1	1	—	2	1
Jahr 1951	12	11	32	22	17	7	—	—	1	—
Jahr 1952	12	10	21	8	9	2	1	—	1	1
bis 10 000										
Jahr 1950	—	—	2	1	2	—	—	—	—	—
Jahr 1951	—	—	2	—	1	—	—	—	—	—
Jahr 1952	4	3	16	8	12	3	2	—	1	—
über 10 000										
Jahr 1950	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—
Jahr 1951	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—
Jahr 1952	2	1	1	1	—	—	—	—	—	—

Dosis bei einem Teil (31,66%) der Kollumkarzinomkranken noch über 8000 mgh (s. Tab. 16).

Während 1947 bei einem besonders großen Anteil der Strahlenbehandelten die gesamte einzeitig verabfolgte Röntgendosis 8660 r OD nicht überstieg, erhielten 1950 von 201 behandelten Kranken 107 Patientinnen (= 53,23%) eine Dosis von 9840 r OD + Radiumbestrahlung; bei 19 Patienten kam das Körperhöhlenrohr (60 kV) zur Anwendung. In 53 Fällen (= 26,34%) wurde der Einzeitbestrahlung mit 9840 r OD eine fraktionierte Röntgendosis hinzugefügt (s. Tab. 17).

Tabelle 17. Kombinierte Radium-Röntgen-Therapie der 1950 behandelten Kollumkarzinom-Patientinnen.

Radium (mgh) + Röntgen (rOD)	Stadium I. Zahl der Beh.	I. Überl.	II. Zahl der Beh.	II. Überl.	III. Zahl der Beh.	III. Überl.	IV. Zahl der Beh.	IV. Überl.	post op. Zahl der Beh.	post op. Überl.
bis 6000										
+ 4920	2	1	3	2	3	—	1	—	1	—
+ 9840	16	13	37	27	7	2	1	—	14	9
+ 9840	2	—	13	4	9	1	—	—	4	2
u. zus. frakt.										
bis 8000										
+ 4920	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
+ 9840	1	1	20	10	8	1	—	—	—	—
+ 9840	2	—	7	1	7	—	1	—	2	1
u. zus. frakt.										
bis 6000 + unterschiedl. Röntgendosis einz. od. frakt.	2	—	2	1	8	—	3	—	4	1

1951

Auch 1951 wurde der größte Teil der Patientinnen wie 1950 zusätzlich zur Radiumbehandlung bei der Röntgenbestrahlung nach der einzeitigen Konzentrationsmethode (2mal im Abstand von 8 Wochen) behandelt (s. Tab. 18 A). Nur wenige Patientinnen wurden bei der 2. bzw. 3. Röntgenbestrahlung fraktioniert bestrahlt, wobei auch Seitenfelder zur Anwendung kamen (Tab. 18 B α u. B β). Gegenüber 1950 wurden 1951, wie schon erwähnt, durchschnittlich höhere Radiumdosen gegeben.

1952

Tabelle 19 zeigt das Ergebnis der 1952 erneut geänderten Strahlentherapie. Allerdings kann für dieses Behandlungsjahr bisher nur die vierjährige Heilungsziffer angegeben werden. Zwar kann, wie die *Breitnerschen* Untersuchungen [3] zeigen, schon drei Jahre nach der Behandlung ein vorläufiges Heilungsergebnis mitgeteilt werden, jedoch ist zu erwarten, daß auch nach dem vierten Jahr noch einzelne Rezidive auftreten. Somit muß mit einem etwas schlechteren Heilungsergebnis des Erlanger Krankengutes von 1952 gerechnet

Tabelle 18. Die Röntgen-Bestrahlungspläne des Kollum-Ca im Jahre 1951 mit ihren 5-Jahres-Erfolgen.

A) Einzeitmethode nach *Wintz*
B α) Einzeitmethode + frakt. Bestrahlung und frakt. Bestrahlung
B β) Erfolge der verschiedenen Modifikationen (Bα)

A.

r (OD) nach der *Wintz*schen Korrekturtafel	Stadium I		II		III		IV		post op.	
	Beh.	Überl.	Beh.	Überl.	Beh.	Überl.	Beh.	Überl.	Beh.	Überl.
bis 4 920 r	4	—	1	—	7	1	—	—	—	—
bis 5 000 r	1	—	—	—	1	1	—	—	—	—
bis 8 660 r	8	6	1	1	1	—	—	—	8	5
bis 9 840 r	17	14	36	17	20	8	—	—	6	2
bis 10 160 r	6	4	8	7	3	1	—	—	1	1
Summe:	36	24	46	25	32	11	—	—	15	8

B α.

	A	B	C	D
Rö I	Einz. Bestrahlung bis 5000 r OD	Einz. Bestrahlung bis 5000 r OD	Einz. Bestrahlung bis 10 160 r OD (s. Tab. 13)	Einz. Bestrahlung bis 10 160 r OD (s. Tab. 13)
Rö II	Frakt. Bestrahlung bis 4000 r OD auf Abdomen, Dorsum und Vulva-Felder verteilt	Frakt. Bestrahlung bis 4000 r OD + 1410 r OD seitl. Felder verteilt, einzeitig od. frakt.		
Rö III	—	—	Frakt. Bestrahlung bis 5400 r OD + 1410 r OD auf 2 seitliche Felder einzeitig od. frakt.	Frakt. Bestrahlung bis 4200 r OD + 1410 r OD auf 2 seitl. Felder + Körperhöhlenrohr bis 2000 r TD

B β.

Stadium	A		B		C		D	
	Beh.	Überl.	Beh.	Überl.	Beh.	Überl.	Beh.	Überl.
I	—	—	1	—	—	—	—	—
II	1	1	—	—	8	1	5	3
III	—	—	2	—	4	1	1	1
IV	2	—	—	—	—	—	—	—
post op.	2	—	—	—	1	—	1	—
Summe:	5	1	3	—	13	2	7	4

werden, wenn statt einer vierjährigen die fünfjährige Heilungsziffer in Betracht gezogen wird.

Tabelle 19. Die unterschiedlichen Formen der Röntgenbestrahlung des Kollumkarzinoms im Jahre 1952 an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen; 4-Jahres-Überlebensquote.

Stadium	Nur (Rö I) Einz. Bestr.		Nur (Rö I) Frakt. Bestr.		Rö I + (Rö II) Einz. Bestr.		(Rö I) Einz. u. (Rö II) Frakt.		(Rö I u. II) Frakt. Bestr.		(Rö I u. II) Einz. Bestr. u. (Rö III) Frakt.		(Rö I) Frakt. Bestr. + Nahbestr.	
	Beh.	Übl.	Beh.	Übl.	Beh.	Übl.	Beh.	Übl.	Beh.	Übl.	Beh.	Übl.	Beh.	Übl.
I	4	3	8	6	4	2	8	6	—	—	—	—	—	—
II	2	·	18	2	26	17	1	1	3		3		1	1
III	4	1	14	3	5	3	6	1	3	—	2	—	—	—
IV	2	1	—	—	—	—	3	—	—	—	4	2	—	—
Summe:	12	5	40	11	35	22	18	8	6	—	9	2	1	1

In Tabelle 20 sind die relativen und absoluten Heilungsziffern von 1950 bis 1952 gegenübergestellt und miteinander verglichen. Die verbesserten Ergebnisse können dem fortgesetzten Bemühen zugeschrieben werden, die Therapie

Tabelle 20a, b u. c. Heilungsergebnis beim Kollum-Ca an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen 1950 bis 1952

a) 1950.

Stadium Kollum-Ca	1950 insgesamt Behandelte		1955 als nicht geheilt ermittelt		5jährige rel. Heilung	
	n	%	n	%	n	%
I	27	15,5	9/27	33,3	18/27	66,7
II	91	52,3	43/91	57,2	48/91	52,8
III	46	26,4	41/46	89	5/46	10,9
IV	10	5,8	10/10	100	—	—
Summe:	174	100%	103/174	59,20	71	40,80%

b) 1951.

Stadium Kollum-Ca	1951 insgesamt Behandelte		1956 als nicht geheilt ermittelt		5jährige rel. Heilung	
	n	%	n	%	n	%
I	36	25,9	13/36	36,1	23/36	63,9
II	59	42,5	31/59	52,5	28/59	47,5
III	40	28,8	26/40	65	14/40	35
IV	4	2,9	4/4	100	—	—
Summe:	139	100%	74/139	60,43	65	39,57%

c) 1952.

Stadium Kollum-Ca	1952 insgesamt Behandelte		1956 als nicht geheilt ermittelt		4jährige rel. Heilung	
	n	%	n	%	n	%
I	24	18,9	7/24	29,2	17/24	70,8
II	64	50,4	38/64	59,4	26/64	40,6
III	35	27,6	26/35	74,3	9/35	25,7
IV	4	3,2	4/4	100		
Summe:	127	100%	75	59,06	52	40,94%

weitestgehend individuell zu gestalten. Außerdem tritt hier die Bedeutung höherer Radiumdosen als zuvor (1947) besonders deutlich zu Tage.

Die Heilungsziffern dieser drei Jahre (1950 bis 1952) konnten gegenüber 1947 und den *Wintzschen* Ergebnissen verbessert werden. Die statistische Sicherung (Tab. 21 b und c) wurde nach einem von *Oeser* [39] empfohlenen Verfahren durchgeführt. Hierbei sind die Kollumkarzinom-Patientinnen der Stadien I bis IV von 1950 und 1951 mit den *Wintzschen* Ergebnissen von 1941 bis 1945 (Tab 21 b) und mit dem Behandlungsjahr 1947 (Tab. 21c) verglichen und die sog. P-Werte berechnet worden. In beiden Fällen bestätigten die

Tabelle 21a, b u. c. Statistische Berechnung [39] der Heilungsergebnisse beim Kollum-Ca an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen.

a.

Behandlungsjahr	Stadium I bis IV	5jährige abs. Heilung	
	n	n	%
1941 bis 1945	600	85	14,2
1947	228	61	26,8
1950 und 1951	313	136	43,4

b.

Stadium I bis IV	Symptomfrei		Mißerfolg		Insgesamt
1950 und 1951	136	(75,76)*	177	(237,24)	313
1941 bis 1945	85	(145,24)	515	(454,76)	600
Insgesamt:	221		692		913
$\chi^2 = 96$			$P < 0{,}01$		

c.

Stadium I bis IV	Symptomfrei		Mißerfolg		Insgesamt
1950 und 1951	136	(113,98)	177	(199,02)	313
1947	61	(83,02)	167	(144,98)	228
Insgesamt:	197		344		541
$\chi^2 = 15{,}87$			$P < 0{,}01$		

* Die in den Klammern angegebenen Zahlen sind die berechneten Erwartungswerte [vgl. 39].

P-Werte ($P < 0{,}01$) die Verbesserung der Heilungsergebnisse von 1950 und 1951.

Hierbei ist jedoch zu bemerken, daß z. B. 1951 eine spezifische Verbesserung für Stadium I gegenüber 1947 nicht erzielt werden konnte. Für dieses Stadium des Behandlungsjahres 1947 hatte sich eine rel. Heilungsziffer von 60% ergeben. Der Vergleich mit 63,89% rel. Heilung Stadium I des Jahres 1951 ist augenscheinlich und braucht statistisch nicht bewiesen zu werden (Tab. 22).

Tabelle 22. Vergleich von Stadium I zwischen 1947 und 1951

Stadium I	Heilungserfolg	Mißerfolg	Insgesamt
1947	18	12	30
1951	23	13	36
Insgesamt:	41	25	66

Desgleichen ist statistisch nicht gesichert, daß der etwas veränderte Behandlungsplan von 1951 gegenüber 1950 einen Einfluß auf das Stadium I und II hatte (Tab. 23a). Dagegen konnte hierbei eine spezifische Verbesserung für das Stadium III und IV festgestellt werden (Tab. 23b). Stadium I + II und III + IV sind entsprechend der von *Oeser* [39] angegebenen statistischen Berechnung „gewogen" addiert:

„Die grundsätzlich besseren Heilungschancen des Stadium I verbieten genau so wie die grundsätzlich schlechteren Chancen im Stadium IV eine einfache additive Zusammenfügung der Stadien I + II und III + IV. Man muß deshalb die Gruppen gewogen addieren, indem man die kleineren Zahlen als relativisierenden Maßstab zur Korrektur der größeren Vergleichswerte der minderbesetzten Gruppe verwendet" [39].

Bei einem Vergleich der absoluten Heilungsziffer von 1950 und 1951 (43,35%) mit dem vierjährigen Heilungsergebnis von 1952 (40,94%) mußte festgestellt werden, daß sich das Verhältnis Strahlendosis und Heilungsziffer für 1952 wahrscheinlich durch die zum Teil sehr hohen Radiumdosen verschlechtert hatte (Tab. 23c), wobei aber auch die Dosisverteilung eine nicht unwesentliche Rolle gespielt (vgl. 30c) haben dürfte.

Durch die günstigere Dosisverteilung und Modifikation der Radiumtherapie konnten an verschiedenen Kliniken (s. a. S. 205 ff.), z. B. in Manchester und Stockholm, bessere Heilungserfolge erzielt werden. Besondere Applikatoren in

Tabelle 23. Statistische Berechnung [39] der Heilungsergebnisse beim Kollumkarzinom an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen:
a) Stadium I + II
b) Stadium III + IV
c) Stadium I — IV

a.

Stadium I und II	Symptomfrei		Mißerfolg		Insgesamt behandelt (n)
1950	66	(63,53)*	52	(54,47)	118
1951	38,18	(40,65)	37,52	(34,85)	75,50
Insgesamt:	104,18		89,32		193,50
$\chi^2 = 0{,}532$			$P < 0{,}5 > 0{,}3$		

* Erwartungswert.

b.

Stadium III und IV	Symptomfrei	Mißerfolg	Insgesamt
1950	5 (11,10)	51 (44,90)	56
1951	16,06 (9,96)	34,24 (40,34)	50,30
Insgesamt:	21,06	85,24	106,30
$\chi^2 = 8{,}84$	$P < 0{,}01$		

c.

Stadium I bis IV	Symptomfrei	Mißerfolg	Insgesamt
1950 und 1951	136 (133,74)	177 (179,26)	313
1952	52 (54,26)	75 (72,74)	127
Insgesamt:	188	252	440
$\chi^2 = 0{,}22$	$P < 0{,}7 > 0{,}5$		

zum Teil sehr unterschiedlichen Formen erlaubten hierbei die Anwendung des Radiums als wertvollen Bestandteil des Bestrahlungsplanes. Im Hinblick auf die guten Heilungsziffern am Radiumhemmet sind in Tabelle 24 die relativen Heilungsziffern des Stadium I in Erlangen (1950 + 1951) und Stockholm

Tabelle 24. Heilungsziffern beim Kollum-Ca, Stadium I, der Universitäts-Frauenkliniken Erlangen und Stockholm.
a) Gegenüberstellung der Heilungsziffern
b) Berechnung

a.

Behandlung Ort und Zeit	Stadium I Zahl d. Behandlungen	5jährige rel. Heilung n	%
Erlangen 1950 und 1951	63	41	65,08
Stockholm 1949 und 1950	109	98	89,9

b.

Stadium I	Symptomfrei	Mißerfolg	Insgesamt
Erlangen 1950 und 1951	41 (50,91)	22 (12,09)	63
Stockholm 1949 und 1950	98 (88,09)	11 (20,91)	109
Insgesamt:	139	33	172
$\chi^2 = 15{,}85$	$P < 0{,}01$		

(1949 + 1950) gegenübergestellt und statistisch untersucht worden. Hierbei kann das bessere Ergebnis des Radiumhemmet als signifikant angesehen werden.

Es darf darauf hingewiesen werden, daß es sich bei dem Stockholmer Ergebnis beim Kollum-Ca der Gruppe I 1950/51 um ein Spitzenresultat handelt; die anderen mitgeteilten Heilungsziffern liegen nicht so hoch (Kollum-Ca I: 1936 bis 1945: 62,2%; 1947/48: 76,8%). Beim Kollum-Ca der Gruppe II besteht bei der relativen fünfjährigen Heilungsziffer in Stockholm in den einzelnen Jahren kein deutlicher Unterschied: 1936 bis 1945: 51,4%; 1947 bis 1948: 49,8%; 1949 bis 1950: 52,8%. Für Erlangen ergab sich als rel. fünfjährige Heilungsziffer für das Stadium II 1950: 52,8% und 1951: 47,5%.

Auf die Bedeutung und den Wert der Nachbestrahlung beim operierten *Kollumkarzinom* soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden; in Tabelle 25 sind die Heilungsziffern operierter und nachbestrahlter Patientinnen der Behandlungsjahre 1947 und 1950 bis 1952 zusammengestellt. Bei einem Vergleich mit den allein strahlenbehandelten Fällen der Stadien I und II der entsprechenden Behandlungsjahre ergab sich, daß durch Operation *und* Nachbestrahlung kein viel besserer Heilungserfolg als durch die Bestrah-

Tabelle 25a, b u. c. Operierte und nachbestrahlte Patientinnen, verglichen mit Stadium I und II ausschließlich strahlenbehandelter Fälle.

a.

Jahr der Nachbestrahlung (post op.)	Behandlungen insgesamt (n)	Mißerfolge nach 5 Jahren (n)	5jährige rel. Heilung	
			n	%
1947	9	4	5	44
1950	27	10	17	63
1951	20	12	8	40

b.

Art der Behandlung	Zahl der 1947 und 1950 bis 1951 Behandelten	5jährige Heilungsziffer	
		n	%
Strahlenbehandlung von Stadium I und II	364	167	45,8
Operation und Nachbestrahlung	56	30	53,6

c.

Behandlungen im Jahr 1952	Behandlungen insgesamt (n)	Mißerfolge nach 4 Jahren (n)	4jährige rel. Heilung	
			n	%
Nachbestrahlung (post op.)	12	8	4	33
Strahlenbehandl. von Stadium I u. II	88	45	43	48,9

lung allein erzielt werden kann, obwohl dies bei dem günstigeren Ausgangsmaterial (Auslese zur Op.!) durchaus hätte erwartet werden können (vgl. 25).

Für das Jahr 1952 (nur vierjährige Heilungsziffer) ergibt sich sogar für die operierten und nachbestrahlten Patientinnen ein wesentlich ungünstigeres Ergebnis als für die nur bestrahlten Patientinnen der Stadien I und II, obwohl, wie mitgeteilt, die Heilungsziffern der strahlenbehandelten Patientinnen 1952 im Vergleich zu den Vorjahren etwas niedriger liegen. Jedoch ist die Zahl der operierten Patientinnen zu gering, um verbindliche Aussagen machen zu können. Andererseits aber wurde nicht untersucht, ob Patientinnen bei oder infolge der Operation gestorben sind und deshalb nicht bestrahlt und auch nicht erfaßt wurden.

Besprechung der Ergebnisse

Zur Frage des Verhältnisses von Strahlendosis und Heilungsziffer in der Therapie des Kollumkarzinoms wurden die Krankengeschichten der in den Jahren 1947 und 1950 bis 1952 an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen zur Beobachtung gelangten Patientinnen durchgesehen. Dabei wurden die Heilungsziffern aller in diesen Jahren der Therapie zugeführten Kranken errechnet. Auf Grund der dabei gefunden unterschiedlichen Erfolgsziffern war es möglich, den jeweiligen Bestrahlungsplan annähernd zu beurteilen. Es wurde festgestellt, daß infolge der Applikation hoher Radiumdosen die Heilungsergebnisse verbessert werden konnten. Insgesamt und im Hinblick auf die guten Ergebnisse am Radiumhemmet, besonders im Stadium I, können sie jedoch noch immer nicht voll befriedigen. Es wurden daher weitere Modifikationen vorgenommen, über deren Auswirkung auf die Heilungsziffern zu gegebener Zeit berichtet werden wird. Daß die Verhältnisse von Dosishöhe räumlicher und zeitlicher Dosisverteilung sowie der dabei angewandten Strahlenart hinsichtlich einer Verbesserung der Heilungsziffer eine entscheidende Rolle spielen, zeigen die ausgedehnten Untersuchungen von *Paterson* [41] u. a., bei denen sich zeigte, daß beim Kollumkarzinom nach Überschreiten einer gewissen Dosishöhe die Heilungsergebnisse signifikant schlechter wurden; auch bei Änderung der Dosisverteilung kam es bei der Verkürzung bzw. Verlängerung zu entsprechenden Verschlechterungen der Heilungsziffer. Ähnliche Verhältnisse hinsichtlich Dosishöhe usw. bestehen auch für Tumoren anderer Lokalisation (s. b. 41).

Eine eingehende Besprechung verschiedener Therapieformen und Heilungsziffern des Auslandes war in einem früheren Abschnitt vorgenommen worden. Dabei hatten die besonders guten Heilungsziffern imponiert, die mit einer vorteilhafteren räumlichen Strahlenverteilung der Radiumtherapie, z. B. in Stockholm und Manchester, erreicht werden konnten. So wurde daraufhin festgestellt, daß nicht allein die Dosishöhe, sondern auch die Dosisverteilung bei der Strahlentherapie der Kollumkarzinome die Größe der ermittelten Heilungsziffern bestimmt.

Entsprechend der *Wintzschen* Forderung wurden die Verschollenen als nicht geheilt betrachtet. Da ein großer Teil der Kranken nach der abgeschlossenen Behandlung trotz mehrfacher Aufforderung der Klinik ferngeblieben war und somit spätere Kontrollen nicht stattgefunden hatten, mußten umfangreiche Nachforschungen angestellt werden. Ausschließlich die fünfjährige für 1947, 1950 und 1951 bzw. vierjährige Überlebensquote für 1952 ist der Errechnung der Heilungsziffer zugrunde gelegt worden. Das allgemeine Wohlbefinden sowie der gesundheitliche Allgemeinzustand und das spätere Ableben von Patientinnen sind unberücksichtigt geblieben.

Es ergaben sich für die einzelnen Jahre die nachstehend angeführten proz. Heilungsziffern:

1947	26,75	abs. Heilung		
1950	40,80	„	„	5jährige Heilung
1951	39,57	„	„	
1952	40,94	„	„	4jährige Heilung

Die von 1950 bis 1952 erzielten größeren Heilungszahlen konnten gegenüber den alten *Wintzschen* Ergebnissen von 1941 bis 1945 und der Heilungsziffer von 1947 statistisch gesichert werden. Dagegen ergab aber ein weiterer Vergleich der relativen Heilungsziffern zwischen 1947 und 1951 für das Stadium I allein keine Verbesserung der Heilung, während die Differenz bei den Stadien II und III statistisch sicher ist. Die statistische Berechnung bei einer Gegenüberstellung der Behandlungsjahre 1950 bis 1952 zeigte eine deutliche Verbesserung der Heilung für die Stadien III und IV (1951) gegenüber denen von 1950. Im übrigen ließen sich keine der in diesen drei Jahren durchgeführten Änderungen im Bestrahlungsplan als wirkliche Verbesserung der Therapie voneinander getrennt statistisch beweisen, so daß praktisch auch keine dieser unterschiedlich angewandten und differierenden Bestrahlungsmethoden als vorteilhafter zu bezeichnen wäre. Die weitere Erhöhung der Radiumdosis 1952 gegenüber 1950 und 1951 erbrachte jedoch eher ein schlechteres Heilungsergebnis: Vierjährige Heilungsziffer 1952 nicht höher als fünfjährige von 1950 und 1951. Eine weitere Gegenüberstellung von Stadium I und II ausschließlich strahlenbehandelter Kollumkarzinom-Patientinnen mit den in den gleichen Jahren in einigen Fällen durchgeführten Nachbestrahlungen (post op.) zeigte keinen gewichtigen Unterschied (Anzahl der operierten Patientinnen relativ klein).

Zusammenfassung

Es wird über die verschiedenen Methoden der Strahlenbehandlung des Kollumkarzinoms (Manchester, Stockholm, Marburg, Rochester/Minn., Bern u. a.) und ihre Heilungsergebnisse berichtet. Dabei werden die Erlanger Heilungsziffern bis 1945, 1947 und 1950 bis 1952 aufgezeigt und besprochen. Es zeigt sich, daß die Verhältnisse von Dosishöhe, räumlicher und zeitlicher Dosisverteilung sowie der dabei angewandten Strahlenart hinsichtlich einer Verbesserung der Heilungsziffer eine Rolle spielen.

Die zunehmende Anwendung von Radium und Isotopen hat in den letzten zwei Jahrzehnten die Bestrahlungspläne bereichert. Die Erlanger Konzentrationsmethode nach *Wintz* erlaubte auch in typischen Fällen keine solche Modifikation. Sie wurde in dieser Hinsicht im wesentlichen unverändert bis 1947 angewandt (meist nur kleine Radiumdosen, Nahbestrahlung). Dagegen sind 1950 bis 1952 in Erlangen zunehmend hohe Radiumdosen zusätzlich zur einzeitigen, fraktionierten oder einzeitigen + fraktionierten Röntgenbestrahlung appliziert worden.

Es werden eine Gegenüberstellung und statistische Berechnung der Erlanger Heilungserfolge von 1947 und 1950 bis 1952 mit den *Wintzschen* Ergebnissen bis 1945 besprochen. Die von 1950 bis 1952 erzielten größeren Heilungszahlen sind statistisch gesichert.

Es wird auf den generellen Wert der Nachbestrahlung beim operierten Kollumkarzinom nicht näher eingegangen. Eine Gegenüberstellung der Erfolge ausschließlich strahlenbehandelter Patientinnen (Stadium I und II) mit denen der in den gleichen Jahren durchgeführten Nachbestrahlungen (post op.) führt zu keinem signifikanten Ergebnis. Die zusätzliche Radiumapplikation und möglicherweise auch die Änderung der Bestrahlungsform haben von 1950 bis 1952 in Erlangen die Heilungsziffer verbessert.

Summary

The present report on the radiotherapeutical work at the Gynecological Clinic of the University of Erlangen reveals that the high dose of rays through increased application of radium or its isotopes has improved the healing rates for several stages of cervical cancer. The author discusses various irradiation programs and success rates. In the scope of international statistics about the healing results the consequences of the changed method of Wintz's single concentrated irradition become evident. Operated cases with subsequent irradiation are mentioned only for completeness. The statistical exploitation of all cases of cervical cancer who were exclusively subject to radiotherapy in 1947 and from 1950 to 1952 in the Gynecological Clinic of the University of Erlangen yields significant success rates.

Résumé

Dans le présent travail sur les traitements radiothérapiques à la Clinique Gynecologique Universitaire d'Erlangen, l'auteur montre que les doses élevées de rayons, par applications multiples de radium et de ses isotopes, améliorent les résultats des traitements des cancers du col aux différents stades; il discute diverses méthodes d'irradiation ainsi que leurs résultats. A la lumière des statistiques internationales on peut noter les résultats de la méthode de Wintz modifiée (méthode d'irradiation unique concentrée). Les cas opérés et irradiés après l'opération ne sont mentionnés que pour donner un aperçu complet. Les statistiques des cas de cancer du col, traités uniquement par irradiation, de 1947 à 1950—1952, à la Clinique Gynecologique Universitaire d'Erlangen, donnent des chiffres significatifs.

Schrifttum

1. *Behnken, H.:* Strahlentherapie 29 (1928): 192. — 2. *Belonoschkin, B.:* Acta radiol. 44 (1955): 58. — 3. *Breitner, J.:* Oncologia 7 (1954): 135. — 4. *Bumm, E.:* Zbl. Gynäk. 36 (1912): 1569. — 5. *Caulk, R. M.:* Radiology 52 (1949): 26. — 6. *Chaoul, H.:* Die Nahbestrahlung, Leipzig: 1944. — 7. *Corscaden, J. A., A. B. Gusberg* u. *W. Kosar:* Amer. J. Roentgenol. 72 (1954): 278. — 8. *Coutard, H.:* Strahlentherapie 37 (1930): 50. — Ders.: Strahlentherapie 58 (1937): 537. — Ders.: Radiophysiol. et Radiothér. 3 (1934): 69. — 9. *Dessauer, F.:* Zschr. Phys. 12 (1922): 38. — 10. *Döderlein, A.:* Strahlentherapie 63 (1938): 403. — 11. *Döderlein, A.,* u. *B. Krönig:* Operation u. Gynäkologie, Leipzig: 1912 (3. Aufl.) u. 1921 (4. Auflage). — 12. *Dyroff, R.,* u. *A. Siegert:* Röntgen- u. Radiumbehandlung in der Frauenheilkunde In: Seitz, L. u. A. Amreich, Biologie u. Pathologie des Weibes, Band III, Berlin-München: 1955. — 13a. *Eymer, H.:* Die Strahlenbehandlung der Gebärmutterkrebse. In: Seitz, L. A. Amreich, Biologie und Pathologie des Weibes, Band V, Berlin-München: 1953. — 13b. *Eymer, H.,* u. *J. Ries:* Strahlentherapie 71 (1942): 648. — 13c. Dies.: Strahlentherapie 90 (1953): 178. — 14. *Forssell, G.:* Die radiotherapeutische Klinik des Cancervereins in Stockholm, 1928. — 15. *Flaskamp, W.:* Über die Röntgenschäden u. Schäden durch radioaktive Substanzen, Berlin-Wien: 1930. — 16. *Fricke, R. E.,* u. *D. G. Decker:* Amer. J. Roentgenol. 75 (1956): 502. — Dies.: Staff Meetings of the Mayo Clinic 30 (1955): 451. — 17. *Gauwerky, F.:* Fortschr. Röntgenstr. 72 (1949): 207. — 18. *Glocker, R.:* Röntgen- und Radiumphysik, Stuttgart 1949. — 19. *Heyman, J.:* Rückblick auf die erste Fünf-Jahres-Periode d. Tätigkeit d. Gyn. Abt. des Radiumhemmet, Stockholm: 1940, S. 1449. — 20. *Holthusen, H.,* u. *R. Braun:* Grundlagen und Praxis der Röntgenstrahlendosierung. Leipzig: 1933. — 21. *Huber, H., R. du Mesnil de Rochemont, D. Ringleb* u. *H. Roos:* Strahlentherapie 102 (1957): 161. — 22. Internationaler Ausschuß für radiol. Einheiten und 5. ICR, Chicago 1937: Strahlentherapie 61 (1938): 389. — 23. *Kohler, A.:* Strahlentherapie Sdbd. 35 (1956): 16. — 24. *Kottmeier, H. L.:* J. Fac. Radiol. Bristol 11 (1951). — 25. Ders.: Oncologia 5 (1952): 243. — Ders.: Strahlentherapie 103 (1957): 194. — 26. *Kottmeier, H. L.,* u. *E. Forssner:* Münch. med. Wschr. 97 (1955): 1019. — 27. *Krönig, B.,* u. *W. Friedrich:* Physikalische und biologische

Grundlagen, Berlin 1918. — 28. *Lacassagne, A., F. Baclesse* et *J. Revera:* Radiothérapie des cancers du col de l'utèrus, Paris 1941. — 29. *Lewis, G., R. H. Chamberlain, J. Halle* u. *F. L. Payne:* Amer. Radium Society, 35. Ann. Meeting (1953): 976. — 30a. *Maurer, H.-J.:* Strahlentherapie Sdbd. 35 (1956): 68. — 30 b. Ders.: Röntgen-Technologie 1957 (im Druck). — 30c. *Maurer, H.-J.,* u. *H. Feuerstein:* Geburtsh. u. Frauenheilk. (im Druck). — 31. *Mayer, August:* Strahlentherapie Sdbd. 35 (1956): 109. — 32. *Meyer, H.,* u. *K. Matthes:* Strahlentherapie: Stuttgart 1949. — 33. *Du Mesnil de Rochemont, R.:* Strahlentherapie Sdbd. 35 (1956): 1. — 34. *Müller, W.:* Strahlentherapie 49 (1934): 132. — 35. *Nielsen, H.:* Acta radiol. 37 (1952): 318. — 36. *Nolan, J. F., W. E. Costolow* u. *L. du Sault:* Radiology 54 (1950): 821. — 37. *Nolan, J. F.,* u. *L. du Sault:* Surg. etc. 94 (1952): 539. — 38. Dies.: Radiology 62 (1954): 862. — 39. *Oeser, H.:* Strahlenbehandlung der Geschwülste, München-Berlin 1954. — 40. *Pahl, R.:* Strahlentherapie 99 (1956): 107. — 41. *Paterson, R.:* Treatment of Malignant Disease by X-rays and Radium, London 1948. — Ders.: Brit. J. Radiol. 25 (1952): 505. — 42. *van der Plaats, G. Y.:* Strahlentherapie 62 (1938): 280. — 43. *Privat, V.:* Dissertation, Erlangen 1952. — 44. *Rajewsky, B.:* Strahlentherapie, Sonderbd. 35 (1956): 156. — 45. *Regaud, C.:* Strahlentherapie 31 (1929): 495. — Ders.: Acta radiol. 11 (1930): 455. — 46. *Roth, F.:* Schweiz. med. Wschr. 85 (1955): 747 u. 770. — Ders.: Strahlentherapie 97 (1955): 161. — 47. *Rump, W.:* Strahlentherapie 68 (1940): 383. — 48. *Sandler, B.:* Thesis for M. D., Manchester 1938. — 49. *Schröder, R.,* u. *H. Kirchhoff:* Zbl. Gynäk. 69 (1947): 114. — 50. *Seitz, L.,* u. *H. Wintz:* Unsere Methode der Röntgen-Tiefentherapie und ihre Erfolge, Berlin-Wien 1920. — 51. *Üstel, Semsettin Arif:* Radiol. Rdsch. 5 (1936): 164. — 52. *Spechter, H. J.:* Diskussionsbemerkung 6. Tgg. d. Österr. Röntgenges., Innsbruck 1954. — 53. *Strandqvist, M.:* Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung, Stockholm 1944. — 54. *Stütz, G.,* u. *H.-J. Maurer:* Strahlentherapie 99 (1956): 417. — 55. *Tod, M.:* Acta radiol. 28 (1947): 566. — 56. *Tod, M.,* u. *W. J. Meredith:* Brit. J. Radiol. 11 (1938): 809. — Dies.: Brit. J. Radiol. 26 (1953): 252. — 57. *Timoféeff-Ressovsky, N. W.,* u. *K. G. Zimmer:* Das Trefferprinzip in der Biologie, Leipzig 1947. — 58. *Wichmann, H.:* Tabellen zur Dosisberechnung bei Bewegungsbestrahlung, 3. Aufl., Hamburg 1953. — Ders.: Fortschr. Röntgenstr. 83 (1955): 583. — Ders.: Strahlentherapie, Sonderbd. 35 (1956): 47. — 59. *Wintz, H.:* Strahlentherapie 15 (1923): 770. — Ders.: Strahlentherapie 33 (1929): 456. — 60. Ders.: Die Röntgenbehandlung des Uteruskarzinoms, Leipzig 1924. — 61. *Wintz, H.,* u. *W. Rump:* Gynäkologische Röntgentherapie. In: *Veit, J.,* u. *W. Stoeckel,* Handbuch der Gynäkologie, Bd. IV/1, München 1930. — 62. *Wintz, H.:* Med. Welt 5 (1931): 730. — 63. Ders.: Strahlentherapie 42 (1931): 591. — 64. Ders.: Vergleich der Dosen bei der protrahiert fraktionierten und bei der einzeitigen Röntgenbestrahlung (Vorträge), Madrid 1933. — 65. Ders.: Radiol. Rdsch. 21 (1936): 192. — 66. Ders.: Strahlentherapie 58 (1937): 521. — 67. Ders.: Fortschr. Röntgenstr. 56 (1937): 151. — 68. Ders.: Radiology 30 (1938): 35. — 69. Ders.: Strahlentherapie 69 (1941): 3. — 70. *Wachsmann, F.:* Strahlentherapie 70 (1941): 653. — 71. Ders.: Strahlentherapie 73 (1943): 649. — Ders.: Strahlentherapie 76 (1947): 260. — Ders.: Strahlentherapie 78 (1949): 299. — 72. *Wachsmann, F.,* u. *L. Keller:* Strahlentherapie 87 (1952): 278.